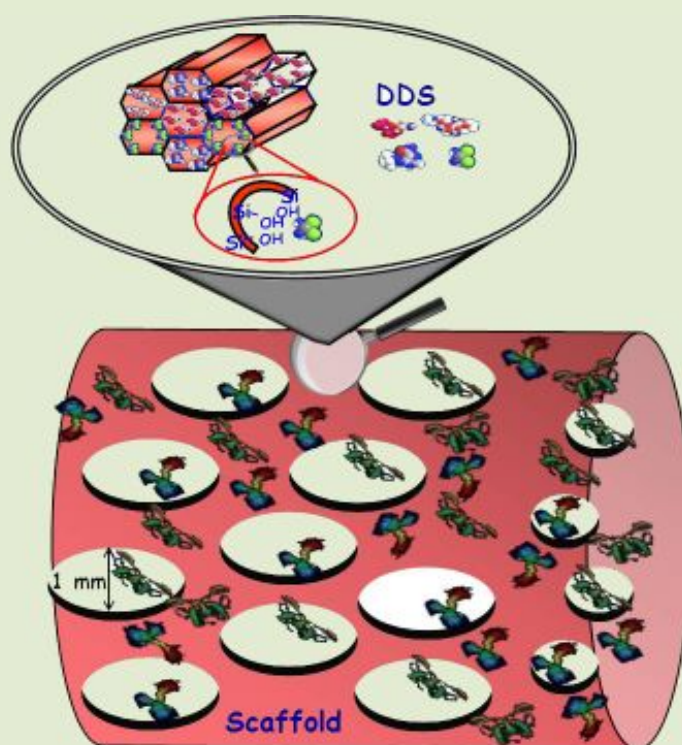


INSTITUTO DE ESPAÑA
REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA

FÁRMACOS, NANOMEDICINA Y
BIOMATERIALES:
UN OBJETIVO COMÚN



Discurso de la Excma. Sra. D^a María Vallet Regí

Leído en la sesión del día 27 de octubre de 2011 para
su ingreso como Académica de Número

y contestación del

Excmo. Sr. D. Antonio Doadrio Villarejo



Impreso en la Real Academia Nacional de Farmacia. Farmacia 11. 28040 Madrid. Spain.

© Todos los derechos reservados. D.O.I.

FÁRMACOS NANOMEDICINA y BIOMATERIALES: UN OBJETIVO COMÚN



*A mi madre, M^a Teresa Regí Ribas.
Su inteligencia sutil, su inmenso cariño
y su estar cerca siempre
han sido un motor para mí*

ÍNDICE

PRÓLOGO	5
TRES ACTORES PRINCIPALES.....	8
I. Fármacos	9
II. Nanomedicina	16
<i>Nanotecnología hacia Nanomedicina.....</i>	<i>16</i>
<i>Inspiración en la naturaleza: Biomimetismo.....</i>	<i>31</i>
<i>Nanopartículas magnéticas.....</i>	<i>33</i>
<i>Nanopartículas magnéticas en sistemas de liberación de fármacos.....</i>	<i>36</i>
<i>Nanopartículas mesoporosas de sílice.....</i>	<i>38</i>
III. Biomateriales.....	44
<i>Tendencias en Biomateriales.....</i>	<i>47</i>
<i>Los huesos.....</i>	<i>49</i>
<i>Andamios Tridimensionales</i>	<i>53</i>
<i>Métodos de conformado</i>	<i>54</i>
<i>Terapias Avanzadas.....</i>	<i>56</i>
<i>Ingeniería de Tejidos</i>	<i>58</i>
<i>Terapia Celular.....</i>	<i>61</i>
<i>Terapia Génica</i>	<i>64</i>
Epílogo	66
Bibliografía	69
CONTESTACIÓN AL DISCURSO	73

*“El camino del progreso no es
ni rápido ni fácil”*
Marie Curie

PRÓLOGO

Excelentísima Señora Presidenta,
Excelentísimas Señoras y Señores Académicos,
Señoras y Señores; queridos amigos:

Quisiera comenzar este discurso expresando en primer lugar, mi alegría y agradecimiento a los miembros de esta Real Academia Nacional de Farmacia por su generosa acogida y por el honor que me hacen con su elección.

En primer lugar quiero expresar mi agradecimiento a los Académicos Excelentísimos Sres. D. José Miñones Trillo, D. Joan Guinovart Cirera y D. Víctor Jiménez Torres, que han avalado mi candidatura como Académica de Número.

Formar parte de esta Academia y poder contribuir al trabajo que en ella se realiza es para mí un gran honor.

Me gustaría agradecer muy especialmente al Excelentísimo Sr. D. Antonio Luis Doadrio Villarejo, amigo y compañero de trabajo, desde hace ya 21 años, quien movido por su afecto, me ha impulsado a la entrada en esta Real Academia y a elaborar el discurso de contestación de mi entrada.

Quiero hacer una mención especial a mi antecesor en la posesión de la medalla 42, el Excelentísimo Sr. D. Segundo Jiménez Gómez. Ingresó el 5 de diciembre de 1991 como Académico de Número y falleció el 19 de noviembre de 2004. No tuve el honor de conocerle, pero de la lectura de su discurso de ingreso, que realicé con cariño y de la semblanza que el Excmo. Sr. D. Gaspar González realizó de él en la Monografía XXII de esta Academia, pude deducir que se trataba de un hombre de una gran personalidad y sencillez, entregado por completo y con entusiasmo a su profesión docente e investigadora.

El Prof. Segundo Jiménez nació en Madrid, el 21 de diciembre de 1923; se licenció en Ciencias Químicas por la Universidad Complutense en 1947,

obteniendo posteriormente el título de Doctor y se graduó en 1967 en el ICADE. Se relaciona profesionalmente con la industria, agricultura y medio ambiente. Toda su actividad científica y profesional estuvo marcada por la relación de sus trabajos con la contaminación de la atmósfera, del suelo y del agua y sus efectos sobre el ecosistema y la sanidad. En 1987, obtuvo el Primer Premio de Investigación Técnica sobre Medioambiente del Excmo. Ayuntamiento de Madrid y las Encomiendas del Merito Agrícola y Alfonso X el Sabio. Ingresa en esta Academia en el año 1974 como Académico Correspondiente y en 1991 como Académico de Número, siendo elegido en 1993 para el cargo de Tesorero, cargo que ocupó hasta su fallecimiento. Trabajó con gran espíritu y dedicación para esta Academia.

Desde el terreno de la gratitud, quisiera hacer mención de las personas que más directamente me han ayudado y estimulado a lo largo de mi carrera científica porque, por suerte para mí, a lo largo de los años, han sido muchas las personas que han contribuido a que yo esté hoy aquí. Por eso, he desistido de abrumarles con la larga lista de nombres que debería incluir, pero no quiero dejar de citar en este momento a mis padres, que con su ejemplo, cariño y enseñanzas me han ayudado y guiado siempre y a mis hijos Ignacio, Álvaro y Natalia, que desde muy chiquitines entendieron como normal mi actividad investigadora y que ahora a través de sus hijos -mis nietos- puedo hacer lo que con ellos me perdí por falta de tiempo.

Por supuesto, mi gratitud a mis profesores y maestros a lo largo de mi carrera docente e investigadora, que me fue conduciendo desde la Química, al Estado Sólido y a la Ciencia de Materiales.

Un reconocimiento especial al profesor González Calbet. Juntos iniciamos hace más de 30 años la formación de un grupo de investigación, que hoy está repartido entre la Universidad, el Consejo Superior de Investigaciones Científicas y la Empresa.

Y por último, mi agradecimiento a mis colaboradores de todos estos años, sin olvidar a todos los licenciados, estudiantes de tercer ciclo y doctores que han trabajado conmigo y que han contribuido al trabajo científico que ha

hecho posible que los miembros de esta Academia se hayan fijado en mí para ser propuesta como nuevo miembro.

He elegido centrar mi discurso de investidura en *fármacos*, *nanomedicina* y *biomateriales*, como lugar de encuentro en la búsqueda y consecución de un objetivo común, remediar el dolor, la enfermedad, y el deterioro de nuestros cuerpos, en aras de la consecución de una mejor calidad de vida.

TRES ACTORES PRINCIPALES

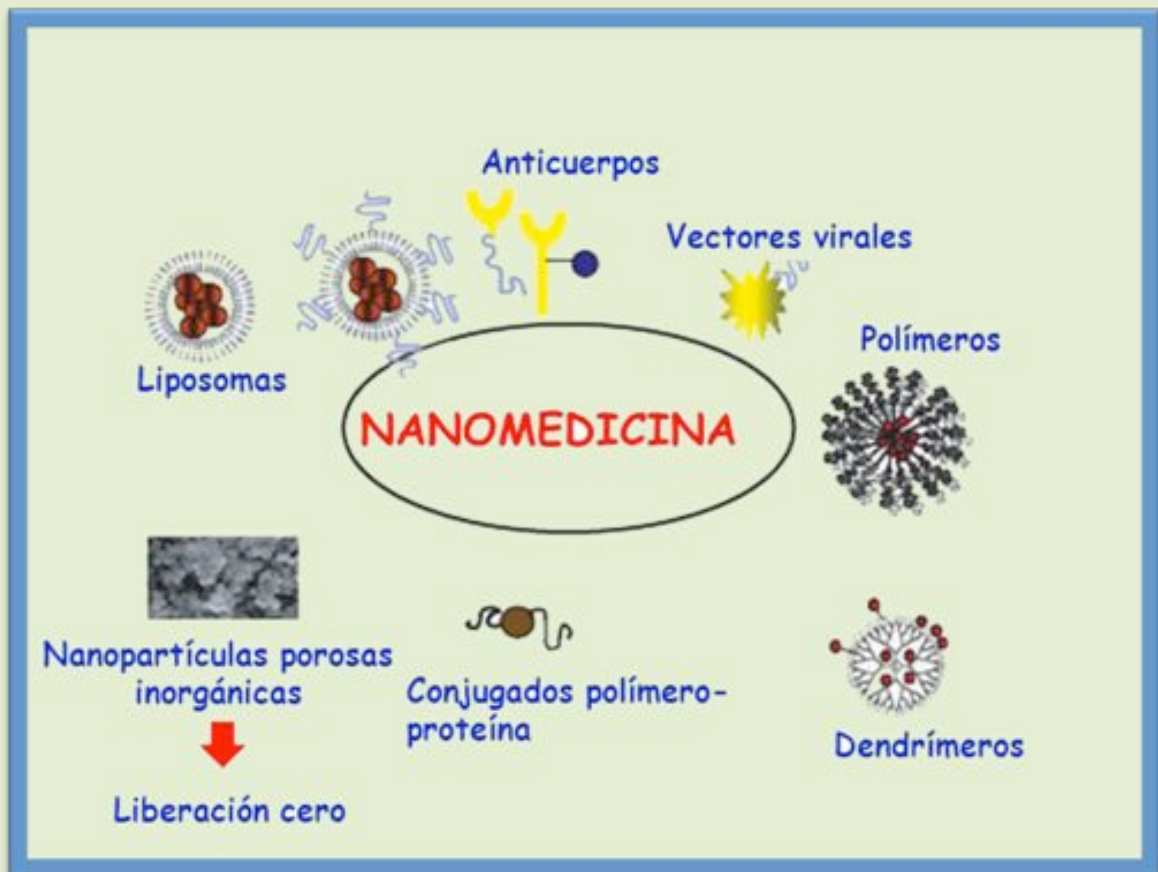
*“Las ciencias están entrelazadas entre sí:
es mas adecuado abordarlas
conjuntamente que por separado”*
René Descartes

Permítanme presentarles a los tres actores de este discurso: los *fármacos*, protagonistas principales de esta docta casa, la *nanomedicina* y los *biomateriales* y jugar con ellos para imbricarlos en un destino común: mejorar las condiciones de vida de aquellos que tienen carencias en su salud.

Empezaré presentando primero a los *fármacos* para continuar con la *nanomedicina* y llegar así a su interacción con los *biomateriales*. De esta forma nos introduciremos en un campo multidisciplinar apasionante, que puede representar una auténtica revolución en el mundo sanitario.

I. FÁRMACOS

*“La ciencia más útil
es aquella cuyo fruto se puede comunicar mejor”*
Leonardo da Vinci



La industria farmacéutica ha conquistado grandes metas desde que, a finales del siglo XIX introduce la aspirina en nuestras vidas y en nuestro bienestar. Desde entonces hasta hoy en día el camino recorrido ha sido enorme.

Tal vez se podría destacar la década de los 70, época dorada en la que se sintetizaron muchos nuevos fármacos como consecuencia, entre otras cosas, de los grandes avances que se lograron en el campo de la síntesis y la década de los 90, cuando se empieza a estudiar la posibilidad de dianas terapéuticas.

La segunda guerra mundial, terrible como todas las guerras, hizo sin embargo concienciar a la sociedad y despertarla en muchos ámbitos del conocimiento, intentando buscar soluciones a las terribles consecuencias que había originado.

Así se inicia tanto el trabajo en *biomateriales* como en el descubrimiento de nuevos *fármacos*. Años más tarde la biología molecular y la biotecnología permiten comprender las bases moleculares de las enfermedades e identificar dianas terapéuticas.

De nuevo la investigación y la industria farmacéutica tienen un nuevo reto, encontrar fármacos que puedan interaccionar con esas dianas. Las dianas suelen ser las proteínas que actúan como receptores de sustancias endógenas, las enzimas que catalizan un determinado proceso biológico, o los canales iónicos que controlan el flujo de iones a través de las membranas celulares.

Pero todo esto es relativamente nuevo, más aun si tenemos en cuenta que la investigación sobre fármacos en su conjunto no tiene mucho más de 100 años.

Han sido y son muchísimos los fármacos que ha ayudado a combatir enfermedades raras transformándolas en solo enfermedades comunes, y a controlar la mayor parte de las infecciones con decenas de antibióticos específicos, cada vez más potentes y selectivos. El desarrollo de potentes antitumorales, muchos inspirados en moléculas de origen natural, ha contribuido a mejorar el pronóstico de los enfermos de cáncer.

Los sistemas de liberación inteligente de fármacos permiten suministrar dosis exactas, en el lugar preciso y en el momento adecuado. Esto, que parecía producto de la imaginación hace sólo unos pocos años, es ya una realidad en algunos laboratorios de élite dedicados a esta línea de investigación y producción, como es el laboratorio de Robert Langer del Instituto Tecnológico de Massachusetts y Académico correspondiente de la R.A.N.F.

El cáncer es una de las enfermedades más extendidas y en las últimas décadas se han producido importantes avances en el tratamiento de esta

enfermedad gracias a una mejor comprensión de los mecanismos celulares del tumor, avances en los sistemas de diagnóstico y el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.

La mayoría de las terapias actuales para el tratamiento del cáncer, se basan en la administración sistémica de fármacos citotóxicos convencionales que tienen efectos secundarios severos en el paciente y una eficacia limitada. Muchos estudios indican que estos problemas podrían atribuirse a una falta de especificidad de los fármacos antitumorales que se conocen hasta el momento, los cuales producen daños colaterales en las células sanas. Para resolver estos problemas, una de las estrategias que se está investigando consiste en diseñar sistemas de liberación de fármacos diana-específicos que puedan transportar una dosis efectiva de moléculas de fármaco a las células o tejidos diana.

Naturalmente, el éxito de esta estrategia depende de la capacidad para diseñar y sintetizar un portador biocompatible, que permita transportar elevadas cargas de fármaco evitando una liberación prematura del mismo antes de alcanzar su destino. Por lo tanto, para que un material pueda actuar eficazmente como un sistema de liberación de fármacos ha de ser biocompatible, ha de poder estar en circulación en el torrente sanguíneo un tiempo prolongado, tener capacidad de cargar y encapsular las moléculas de fármacos a utilizar, no liberar las moléculas de fármaco antes de alcanzar las células o tejidos diana; debe tener especificidad hacia un tipo concreto de célula o tejido y capacidad para dirigirse a la diana, que no es otra que el tumor. Y a esto, hay que añadirle capacidad para liberar de forma controlada el fármaco a una velocidad adecuada para alcanzar una concentración local efectiva.

Algunos de los medicamentos más esperanzadores en la lucha contra el cáncer funcionan bien en su interacción con las células cuando se ensayan en cultivos celulares, pero son ineficaces cuando se introducen en el organismo. La razón de este hecho parece estar relacionado con las enzimas, que degradan estos medicamentos en cuestión de minutos. Por tanto, si se quiere resolver este problema, que no está en el fármaco propiamente dicho sino en

las reacciones bioquímicas que se producen durante el camino que tiene que recorrer antes de llegar a su destino, hay que buscar la solución en la forma de cómo administrarlo. De esta forma, se empezó a investigar en cómo proteger al fármaco contra la acción de las enzimas.

Una solución brillante fue envolver al fármaco en un sistema químico u otro dispositivo para lograr que llegue intacto a su destino. A su vez, a este sistema habrá que dotarlo de *especificidad*, es decir, de “*inteligencia*” para que sea capaz de diferenciar las células patógenas de las células sanas. Esto, que dicho así podría parecer sencillo, conlleva un complejo trabajo interdisciplinar, como iremos viendo a lo largo de este discurso.

Pero puedo adelantarles que ya se han conseguido resultados que permiten afirmar, en primer lugar, que estos sistemas se pueden fabricar y en segundo lugar, que permiten administrar dosis correctas, exactas para cada diagnóstico y que llegan al lugar adecuado en el momento preciso. Esto es un avance tremendo con respecto a la forma clásica de administrar la quimioterapia pese a que todavía estamos en los albores del desarrollo cotidiano de estos sistemas.

En efecto, en el caso de tratamiento de cáncer, si el sistema inmunológico destruye total o parcialmente al fármaco antes de llegar a su destino, esto es, a las células tumorales, es equivalente a no haberlo tomado, o en el mejor de los casos, a una reducción significativa de su eficacia. Además, si el fármaco viaja libremente por todo el organismo, casi con total seguridad atacará a las células sanas provocando náuseas, caída de pelo y debilitamiento del sistema inmune. Estos son los efectos secundarios que se observan muy frecuentemente en la quimioterapia convencional para el tratamiento de cáncer.

Por último, una liberación prolongada del fármaco durante un periodo de tiempo determinado y no sólo durante un instante puntual, es crucial para la destrucción de las células patógenas, lo que aumenta eficazmente el potencial de estas terapias.

Todo esto, hace que sea necesario desarrollar sistemas de liberación controlada de fármacos y más aún, dada su enorme importancia, sistemas de

liberación inteligente, que permitan su acción en la dosis adecuada, en el lugar preciso y en el momento exacto durante el tiempo necesario, y todo esto orquestado por un estímulo externo.

Si nos remontamos a la historia de estos sistemas hay que recordar que se empezó imaginando y diseñando como envolver a los fármacos con capas de polímero semipermeable, para que el fármaco se liberara a través de los poros de esas capas. Esto funcionó y funciona para moléculas de tamaño inferior al de los poros que quedan entre las capas de polímero, pero si las moléculas de fármaco son grandes, como es el caso de la mayoría de las que se utilizan en tratamientos contra el cáncer, no se consigue su liberación debido a que no caben por los poros de la capa polimérica envolvente.

El siguiente paso, fue diseñar rendijas de polímeros, con poros de tamaño nanométrico y específico para cada medicamento, adecuados para permitir su liberación y el control de su velocidad de escape. Más recientemente se están utilizando nanopartículas como mensajeros, capaces de dosificar “casi” cualquier tipo de fármaco.

Son posibles varias vías de entrada en el organismo. Las vías cutánea, nasal y pulmonar son más efectivas que la vía a través del sistema digestivo. La piel es una barrera relativamente impermeable, pero hay sustancias capaces de atravesarla a velocidades razonables. Hoy, se tiene evidencia de esto y es habitual utilizar parches para muchas enfermedades o adicciones, y de hecho, ya están en el mercado desde hace algún tiempo. Más aún, es posible facilitar la absorción de algunos medicamentos aplicando una pequeña corriente eléctrica a través de la piel.

Otro estímulo, la aplicación de ultrasonidos, puede lograr aumentar unas 5.000 veces la capacidad de absorción por vía cutánea, lo que permitiría la utilización de parches para administrar insulina o analgésicos contra el dolor.

La vía de administración a través de los pulmones, puede ser eficaz y apropiada no sólo para tratar problemas respiratorios, también cualquier otra parte del cuerpo. A través de los pulmones llega el oxígeno a la sangre y por esta vía se podrían transportar las moléculas de los fármacos.

Una alternativa espectacular es el *laboratorio en un chip*, el revolucionario *mensajero* en forma de microchip. La misma tecnología y fabricación de los chips de ordenadores se puede trasladar al diseño de sistemas de administración de fármacos.

Langer y Santini fabricaron los primeros chips cargados de sustancias terapéuticas y las cubrieron con una lámina de oro. Cuando se aplicaba una corriente eléctrica se disolvía el oro y se liberaba el fármaco. Esos sistemas se pueden hacer funcionar mediante un control remoto desde el exterior y pueden almacenar simultáneamente cientos de fármacos, que se pueden administrar en dosis muy precisas, en partes específicas del cuerpo y en el momento adecuado. Aunque todavía todo esto está en investigación, su futuro, si funciona y esperemos que así sea, será una auténtica *farmacia en un chip*.

Gracias a los recientes avances nanotecnológicos, en la actualidad se están desarrollando múltiples nanosistemas basados en diversos materiales biodegradables, como polímeros, dendrímeros y liposomas. Con ellos, se fabrican sistemas de liberación inteligente que pueden liberar el fármaco de manera controlada en solución acuosa tras la degradación estructural del portador, inducida por factores químicos tales como el pH.

Sin embargo, no es fácil evitar una liberación prematura del fármaco. La “liberación cero” antes de activar el estímulo externo es lo primero que se pide a estos dispositivos, pero es difícil de conseguir en este tipo de materiales “blandos”, que son estructuralmente inestables.

Casi siempre, las moléculas de fármaco atrapadas en la matriz empiezan su liberación tan pronto como el sistema se introduce en un medio acuoso. Este problema de liberación prematura limita la utilización de estos materiales tan degradables como sistemas de liberación de fármacos para tratamientos efectivos de cáncer, dada la elevada toxicidad de los fármacos implicados, que son siempre citotóxicos, ya que su misión es erradicar a las células tumorales.

Por otra parte, supone un reto para la liberación local-selectiva de fármacos basados en proteínas y nucleótidos vía administración oral, que se

descompondrían en el pH ácido del estómago si el portador no les ofrece la protección necesaria.

Por tanto, para estas aplicaciones es decisivo que el portador no se degrade ni permita la liberación prematura del fármaco hasta que alcance su destino, asegurando la liberación de altas concentraciones de fármaco en la célula o tejido diana.

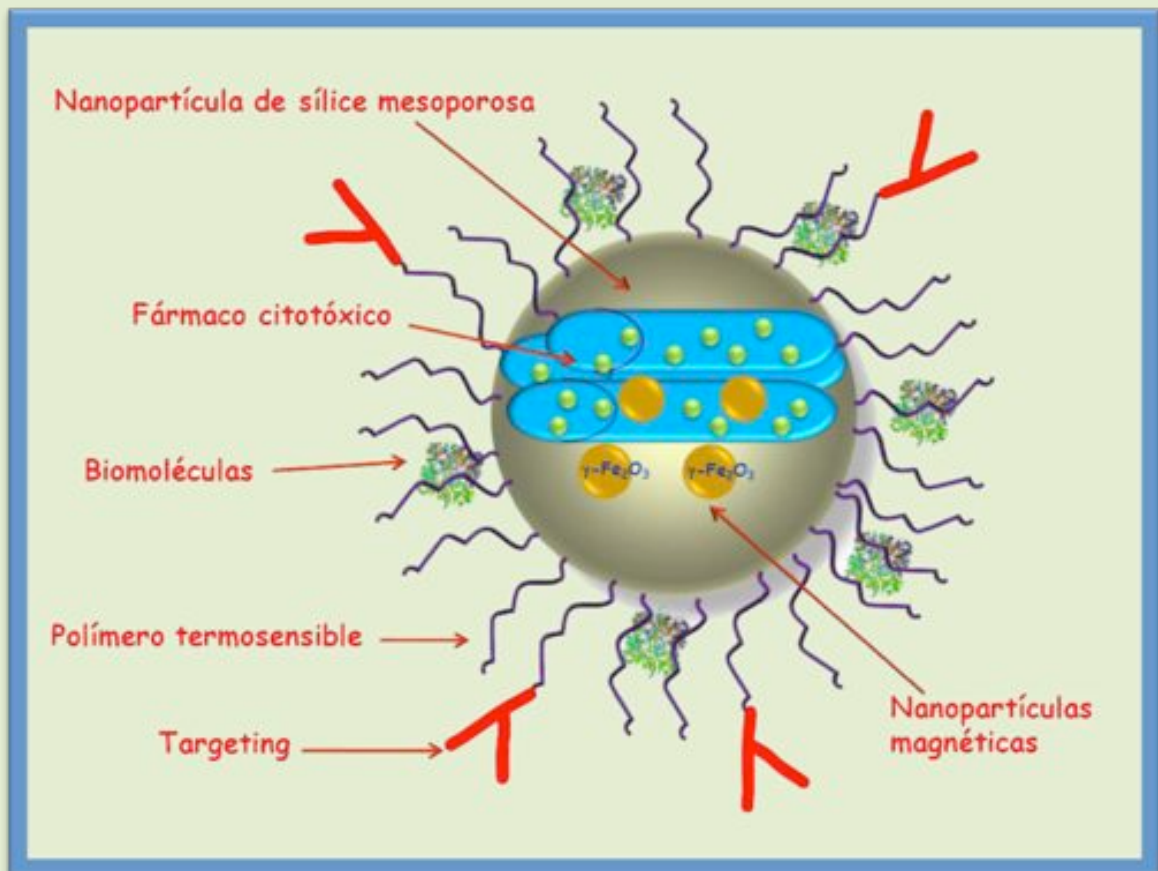
Hasta aquí, hemos presentado al primer actor, el *fármaco*, pero ha sido imposible no entrecruzarlo con el segundo actor, la *nanomedicina*, a la cual pasamos a continuación.

Y a través de ella volveremos a los fármacos.

La ausencia de fronteras en Ciencia, y el trabajo transversal y multidisciplinar así lo contempla.

II. NANOMEDICINA

*“Dejamos de temer aquello
que se ha aprendido a entender”*
Marie Curie



NANOTECNOLOGÍA HACIA NANOMEDICINA

En esta última década, hemos asistido a la irrupción de la nanociencia y la nanotecnología como áreas emergentes de enorme interés en investigación. Se están desarrollando tanto en los países más avanzados como en aquellos con economías emergentes.

La nanotecnología no sólo es una línea de investigación con un gran porvenir, sino que ha comenzado a proporcionar sus primeras aplicaciones

comerciales en muchos sectores, tales como la electrónica, la automoción, el material deportivo, y la cosmética, entre otros.

El desarrollo de nuevos materiales multifuncionales útiles para una amplia gama de aplicaciones tecnológicas representa una esperanza renovada en muchos campos diferentes.

A finales del siglo XX los términos nanociencia y nanotecnología irrumpieron en los medios de comunicación. Desde entonces, se han realizado enormes esfuerzos científicos y técnicos y, en la actualidad son áreas muy promocionadas en los entornos económicos y políticos.

El término nanociencia hace referencia a la investigación dirigida hacia la comprensión de la estructura y las propiedades de los materiales y objetos que tienen tamaños que están dentro de la nanoescala.

La nanotecnología utiliza esos conocimientos para generar materiales, estructuras y dispositivos con nuevas propiedades que tienen su origen en su diminuto tamaño nanométrico.

El prefijo *nano* también se utiliza en disciplinas que ya existían, pero en las que se quiere enfatizar que se orientan hacia estudios de fenómenos en la nanoescala. De esta forma, se habla de nanomedicina, nanoelectrónica, nanoquímica, nanofotónica, nanobiotecnología, etc.

La aplicación de la nanotecnología para el tratamiento, diagnóstico, seguimiento y control de los sistemas biológicos se ha denominado *nanomedicina*.

Tanto nanociencia como nanotecnología se han desarrollado de manera relativamente silenciosa hasta la década de los 90, treinta años después de que Feynman, en su visionario discurso permitiera hacer soñar a los científicos con entender y dominar la materia en la escala nanométrica.

En efecto, el prefijo *nano*, que en *griego* significa pequeño, equivale a la millonésima parte del metro. De forma arbitraria se define nanoescala como el rango de longitudes o tamaños comprendidos entre uno y cien nanómetros. En la nanoescala nos encontramos con *átomos*, *moléculas*, *proteínas*, *virus*, *cadenas de ácido desoxirribonucleico* (ADN), *nanotubos de carbono*, *grafeno*,

nanopartículas...; todos ellos son los nanoobjetos de interés para la nanociencia y la nanotecnología.

Según R. Bawa, los científicos dedicados a este campo, a la hora de establecer normas reguladoras y leyes aplicables a la nanotecnología, se encuentran con un problema derivado de la confusión y falta de consenso respecto a su definición.

Una definición muy utilizada de nanotecnología fue propuesta por la US National Nanotechnology Initiative, NNI, que afirma: *“La nanotecnología es la comprensión y el control de la materia a escala nanométrica, en dimensiones de entre aproximadamente 1 y 100 nanómetros, donde los fenómenos únicos permiten nuevas aplicaciones.”*

Según Bawa, esta definición presenta numerosas dificultades. Por ejemplo, el rango de tamaño inferior a 100 nanómetros es importante para una compañía *nanofotónica*, ya que *el tamaño de un punto cuántico determina el color de la luz emitida del mismo*, pero esta restricción de tamaño no es crítica para una *compañía farmacéutica* desde una perspectiva de formulación, liberación o eficacia, porque la propiedad que se busca, por ejemplo, una *mayor biodisponibilidad, una menor toxicidad, dosis más bajas o mayor solubilidad*, podrían lograrse en un intervalo de tamaños mayores de 100 nanómetros. Continuando con el razonamiento de Bawa, la definición de la NNI excluye numerosos dispositivos y materiales de dimensiones de micras (o de dimensiones inferiores a 1 nanómetro), una escala que muchos *científicos estudiosos de lo nano* incluyen dentro de la nanotecnología.

Por lo tanto, ante esta definición tan estricta, los expertos se ven obligados a estar continuamente matizando el cambio de la “nano” escala a la “micro” escala.

En vista de esta confusión, recientemente se han propuesto definiciones prácticas de nanotecnología que no estén continuamente restringidas por limitaciones arbitrarias de tamaño:

“Nanotecnología es el diseño, caracterización, producción y aplicación de estructuras, dispositivos, y sistemas a través de la manipulación controlada del tamaño y forma a la escala

nanométrica (escala atómica, molecular y macromolecular) que produce estructuras, dispositivos y sistemas con al menos una característica o propiedad nueva o superior”.

Naturalmente, la falta de acuerdo en la definición de nanotecnología repercute en la definición de *nanomedicina*. Actualmente, no hay tampoco una definición uniforme aceptada internacionalmente de *nanomedicina*.

Una definición no restringida por el tamaño y que plasma correctamente que la manipulación controlada a escala nanométrica origina mejoras o cambios médicos significativos fue propuesta por la Fundación Europea de la Ciencia (European Science Foundation):

“Nanomedicina es la ciencia y la tecnología del diagnóstico, tratamiento y prevención de enfermedades y lesiones traumáticas, alivio del dolor, conservación y mejora de la salud humana, todo ello utilizando herramientas moleculares y conocimiento molecular del cuerpo humano”.

Por lo tanto, las limitaciones de tamaño impuestas por la definición de la NNI deberían dejarse a un lado, especialmente cuando se trabaja en *nanomedicina*. La denominación “*pequeña tecnología*” podría ser más apropiada para englobar conjuntamente, de forma más precisa, la *nanotecnología* con la *microtecnología*.

Richard P. Feynman, en la conferencia anual de la Sociedad Americana de Física en 1959, fue el primero en hablar de los límites de la miniaturización y en predecir la posibilidad de manipular y controlar la materia en la nanoescala. Sin embargo, hasta 1981 no se desarrolló el primer microscopio de efecto túnel que permitió empezar a trabajar experimentalmente en este área. Esta microscopia permite obtener imágenes en una escala muy pequeña, hasta la resolución de átomos individuales. Además, con esta tecnología es posible caracterizar dominios magnéticos a nivel atómico, o incluso manipular átomos como elementos separados en una superficie y de esta manera, poder diseñar nuevas estructuras.

A raíz de este descubrimiento se diseñaron un conjunto de técnicas relacionadas, entre las que se encuentra el microscopio de fuerza atómica. Con

esta herramienta, basada en la interacción entre la sonda y la superficie a través de fuerzas de van der Waals, se pueden detectar interacciones en el orden de los picoNewton (10^{-12} Newtons).

Esta sensibilidad permite la realización de estudios de *fuerzas de adherencia*, de *interacciones moleculares como antígeno-anticuerpo*, de *procesos de hibridación de ADN*, o de *plegamiento de proteínas* entre otros.

Paralelamente al desarrollo de las técnicas de caracterización, han surgido diferentes nanoestructuras con un gran potencial en aplicaciones tecnológicas. Por ejemplo, entre las formas alotrópicas del carbono, los nanotubos muestran notables propiedades mecánicas, eléctricas y térmicas.

En el campo biomédico se han propuesto para diversas aplicaciones y han abierto la puerta, facilitando la entrada al más benjamín de la familia, el grafeno, potencialmente útil en similares aplicaciones, pero con el camino de las dificultades allanado por la experimentación y los resultados ya obtenidos con los nanotubos de carbono.

Del mismo modo, se han desarrollado nanopartículas de metales y óxidos metálicos, en los que forma, tamaño y propiedades eléctricas y magnéticas pueden controlarse utilizando distintas estrategias de síntesis.

En el caso de nanoestructuras semiconductoras y puntos cuánticos, el mismo material, dependiendo de su tamaño, emite luz de diferentes colores. Las excelentes propiedades ópticas de estos sistemas son útiles en diodos emisores de luz, como agentes de imágenes en medicina y en análisis bioquímicos.

La nanotecnología tiene un enorme potencial para cambiar profundamente nuestra economía y mejorar nuestro nivel de vida, con un impacto comparable al de los avances en la tecnología de la información en los últimos 20 años.

Entre los posibles beneficios podemos citar:

- ✓ curar enfermedades como *el sida* , *el cáncer* o *la diabetes*,
- ✓ la producción eficiente de agua potable,
- ✓ la mejora de nuestras capacidades cognoscitivas basadas en un conocimiento profundo del cerebro y sus mecanismos de aprendizaje,

- ✓ la mejora de las condiciones ambientales a través de procesos industriales sin residuos que sean capaces de utilizar la energía de manera eficiente sin dañar ni el medio ambiente ni la salud humana.

Pueden encontrarse aplicaciones de la nanotecnología en todos los sectores de la industria. A escala nanométrica, las propiedades de los materiales se rigen por las leyes de la física cuántica.

Sin alterar la composición, una reducción de tamaño por debajo de los 100 nanómetros implica cambios drásticos en el comportamiento del material tales como color, fuerza, elasticidad, reactividad química o propiedades electromagnéticas. Por ejemplo, el grafeno es dos veces más duro, pero seis veces más ligero que el acero; el aluminio puede inflamarse espontáneamente, y el cobre se transforma en un material muy elástico, incluso a temperatura ambiente.

La nanotecnología ya está presente en una amplia variedad de productos y procesos. Algunas formulaciones farmacéuticas incluyen nanopartículas que mejoran los procesos de absorción y administración. Varios cientos de productos comerciales, como ciertos cosméticos y bloqueadores solares, plaguicidas o aditivos alimentarios contienen nanopartículas en su composición.

Sin embargo, el potencial de esta tecnología va mucho más allá, ya que las rutas por las que la nanotecnología puede fabricar a medida dispositivos muy complejos con un enfoque de auto-ensamblaje de moléculas, de acuerdo a estructuras predefinidas, es casi ilimitado.

Contrariamente a las innumerables oportunidades de las nanotecnologías, existen riesgos potenciales y problemas toxicológicos asociados a estos nuevos productos que no se deben pasar por alto.

A pesar de que las nanopartículas en el medio ambiente han existido desde hace millones de años, como es el caso de nanocristales de sal en el aire marino o nanopartículas de carbono en el hollín, actualmente la atención se centra en las nuevas nanopartículas fabricadas deliberadamente, para este nuevo mundo nanotecnológico, que se presenta como un futuro salto en el

conocimiento y en la tecnología, y que podría constituir la entrada en una nueva era.

El resultado de la miniaturización de elementos o compuestos químicos, tales como el oro, el carbón o el silicio abren las puertas a la imaginación, con muchas posibilidades nuevas que podrían hacernos vivir mejor, pero donde hay que controlar muchos parámetros todavía desconocidos. Entre ellos, los posibles efectos tóxicos de estas nuevas nanopartículas cuando se liberan en el medio ambiente o las inhalamos en nuestro organismo.

Una parte de la sociedad, ha llegado a la conclusión de que los ensambladores nanométricos autorreplicantes no solo son teóricamente posibles, sino que se van a poder producir en un futuro cercano.

Frente a esta esperanza en el futuro de todo lo *nano* han surgido señales de alerta (reacción en contra) por una parte de la sociedad, escenificado en el miedo a todo tipo de horribles males que puedan salir de la caja de pandora de la nanotecnología, con preguntas como ¿qué sucederá si estos ensambladores escapan de nuestro control? ¿Podrían autopropagarse peligrosamente? Incluso se ha especulado con posibles accidentes o acciones terroristas, de forma similar a como en la actualidad se pueden crear virus informáticos e infectar redes enteras de comunicación, podría haber gente desalmada que creara plagas con sistemas *nano*. Otra cuestión que alarma es la posible toxicidad de las nanopartículas.

Pero siempre que hay un avance surgen este tipo de cuestiones, y solo la ciencia con una experimentación honesta, profunda y adecuada al problema puede dar las soluciones y contestar a estas y otras muchas cuestiones.

Todavía hay muy pocos estudios toxicológicos de nanopartículas artificiales, pero parece evidente que estas partículas deben ser más tóxicas que sus contrapartes macroscópicas, debido a su extremadamente pequeño tamaño relacionado íntimamente con una mayor reactividad química.

La posibilidad de que nuevas nanopartículas fabricadas industrialmente para diversas aplicaciones como las ya comentadas, puedan reaccionar con los tejidos de los organismos vivos y dañarlos, tal vez como resultado de la

generación de radicales libres que provoquen inflamación, daño tisular o desarrollo de tumores, es una preocupación real y actual.

Las nanopartículas se pueden inhalar, ingerir o absorber por la piel. Una vez en el torrente sanguíneo, pueden pasar por el sistema inmunológico del cuerpo a través de algunas de las barreras, tales como la hematoencefálica.

Nanotoxicología, es la disciplina que se ocupa de los efectos que los nanomateriales pueden producir en la salud humana.

El tamaño extremadamente pequeño de estas estructuras implica una mayor capacidad para internalizarse en los tejidos biológicos. El comportamiento de las nanopartículas depende de su tamaño, forma y reactividad con la superficie del tejido. La acumulación de nanopartículas no degradables o de degradación lenta en el cuerpo es un problema real y nuevo, así como su posible interacción con los procesos biológicos. Debido a la gran superficie específica de estos nanosistemas, el contacto con los fluidos y tejidos puede causar la adsorción de diferentes macromoléculas.

Uno de los mayores problemas de la nanotecnología es la dificultad de transferirla a una escala industrial. Esa incorporación a la industria se puede hacer desde dos aproximaciones diferentes:

1. Por un lado por la vía *top-down*, esto es de arriba hacia abajo, en las que se parte de sistemas grandes, y mediante técnicas de ataque, de corte, de pulido, de litografía..., se llegan a obtener sistemas con partes nanométricas. Mediante esta vía se ha llegado a aumentar considerablemente la densidad de los transistores que se pueden integrar en una oblea de silicio.
2. Por otro lado, la vía *bottom-up*, esto es de abajo hacia arriba, en la que, partiendo de elementos muy pequeños, tales como átomos, moléculas, cadenas de ADN, nanoestructuras..., se pueden construir sistemas muy complejos capaces de realizar diversas funciones.

Un sistema que funciona maravillosamente bien siguiendo este tipo de procedimientos ascendentes es la propia vida, donde las estructuras biológicas y sus mecanismos de funcionamiento son los ejemplos a imitar en el diseño de la tecnología *bottom-up*.

La investigación en nanociencia molecular utilizando la tecnología bottom-up consta de cuatro etapas sucesivas. En primer lugar hay que diseñar las moléculas funcionales u otros nanomateriales moleculares. La segunda etapa, debe ocuparse de la organización y autoensamblaje de esas moléculas para la preparación de las nanoestructuras moleculares diseñadas. La tercera etapa, debe abordar el estudio de las propiedades de esos sistemas, y por último la cuarta etapa debe centrarse en el desarrollo de las aplicaciones.

En lo referente al diseño de nuevos tipos de materiales moleculares, la química ha aportado enormes avances de gran importancia para la obtención de materiales con propiedades eléctricas, magnéticas y ópticas, que están derivando en las primeras aplicaciones reales para la fabricación de sensores químicos, dispositivos emisores de luz o agentes de transporte en biomedicina.

La nanotecnología es un espacio de convergencia multidisciplinar entre químicos, biólogos, físicos, médicos, farmacéuticos e ingenieros. Con esa unión de fuerzas y campos de conocimiento tan diversos, es posible realizar planteamientos antes impensables, y llegar a prototipos que proporcionen nuevas soluciones a problemas antes inabordables.

Déjenme hacer una reflexión en esta dirección donde se relacionan *biotecnología y medicina*:

1. En estas áreas se están desarrollando nuevas técnicas de observación de fenómenos biológicos gracias a la utilización de equipos tales como los microscopios de fuerzas atómicas.
2. También se están implantando nuevas vías de diagnóstico basadas en la utilización de nanopartículas funcionalizadas, esto es, recubiertas de un material que les confiere nuevas propiedades, tales como la de detectar el foco de una enfermedad.

Estas nanopartículas que se utilizan como marcadores ópticos o magnéticos para la detección temprana de una enfermedad, en ocasiones, también pueden actuar como elementos terapéuticos, destruyendo los tejidos enfermos a los que se han adherido.

- ✓ La diagnosis de enfermedades se podrá beneficiar en un futuro, espero que próximo, del desarrollo de sensores nanoelectrónicos que realizaran un seguimiento preciso y exacto de nuestro estado de salud.
- ✓ Diferentes dispositivos nanoelectrónicos también se utilizaran, espero también que en un futuro próximo, para restaurar capacidades ópticas y auditivas de pacientes que así lo requieran.
- ✓ También existe una importante investigación dirigida a desarrollar sistemas capaces de dosificar y liberar fármacos, en la dosis precisa, en el momento adecuado y en el lugar preciso.
- ✓ Por último, dentro del campo de los biomateriales, los nanomateriales biocompatibles ya se están utilizando satisfactoriamente en la fabricación de prótesis más resistentes.

Necesariamente, acabo de mencionar al tercer actor, los *biomateriales*. Su turno todavía no ha llegado, pero ya vemos que también esta imbricado en estos temas.

Y déjenme hacer otra reflexión en cuanto la relación entre *la microelectrónica y la fotónica con la nanoquímica y la biotecnología*. Esta convergencia de disciplinas podrá conducir en los próximos años a importantes avances en la tecnología de sistemas inteligentes en un chip, tanto desde el punto de vista del diagnostico médico como de la medicación al paciente.

Se ha demostrado que se pueden identificar biomoléculas de interés clínico hasta el límite de una única molécula, cuando se etiquetan con nanopartículas fluorescentes y se utilizan microscopias ópticas de alta resolución.

Todavía, cuando hablamos de microscopios y los utilizamos, nos estamos refiriendo a microscopios externos de grandes dimensiones, además de láseres de excitación y de complejos sistemas de detección, por lo que la comunidad científica está realizando esfuerzos que van orientados hacia la miniaturización de estos sistemas.

Por otra parte, también está previsto que las nanopartículas por si solas puedan utilizarse como biomarcadores en técnicas de imagen de alta

sensibilidad para la biomedicina, como por ejemplo, las que se necesitan para la detección precoz de tumores cancerígenos.

Existen ya varios sistemas físicos que se utilizan en bio o nanomedicina, que utilizando nanopartículas semiconductoras metálicas pueden desarrollar técnicas de detección precoz. Las longitudes de onda de estas nanopartículas, para que puedan utilizarse como biomarcadores, deben estar comprendidas entre los 600 y 1000 nanómetros, donde el tejido humano es más transparente.

La utilización de metales pesados para estas aplicaciones no es en principio peligroso, ya que la mayoría de las nanopartículas utilizadas en un ensayo deberían poder eliminarse.

Las nanopartículas que no se fijan a las células infectadas deberían eliminarse a través del sistema excretor, y las que se fijasen se deberían eliminar durante la fase de terapia junto a dichas células.

Por si esto no fuera suficiente también se están estudiando y logrando, importantes avances en la encapsulación de nanopartículas semiconductoras. Un envoltorio muy adecuado puede ser la sílice, que no es dañina para el organismo. Este recubrimiento de nanopartículas se puede realizar con recubrimientos de sílice de aproximadamente 100 nanómetros. De esta forma, envolviendo la nanopartícula en la sílice se obtendría un conjunto adecuado para estar en contacto con los tejidos vivos. Además, el incremento de tamaño de este conjunto formado por la nanopartícula y su envoltorio reduce enormemente la posibilidad de que la célula pueda tragársela, lo que disminuye prácticamente a cero la posibilidad de toxicidad de estos conjuntos nanopartícula-envoltorio en el cuerpo humano.

La utilización de nanopartículas en el campo médico va de la mano del desarrollo de etiquetas moleculares adecuadas para el reconocimiento de células enfermas, así como de otras que sirvan para anclarlas a las células enfermas una vez detectadas y encontradas, todo ello sin perder sus propiedades luminiscentes.

Todas estas estrategias son difíciles de conseguir con una arquitectura molecular convencional, de ahí el auge de la utilización de nanopartículas en nanomedicina.

La superficie libre de las nanopartículas metálicas y su interacción resonante con la luz son de enorme interés en campos como el de bioensayos *in vitro* e *in vivo* para el diseño de biosensores, el diagnóstico *in vivo* y la terapia del cáncer. Para esta última, la idea motriz es incorporar en las nanopartículas metálicas moléculas de reconocimiento de las células cancerígenas, a su vez ancladas en ellas de forma selectiva, y al controlar su reactividad, proceder a barrer la zona identificada como cancerígena con un láser cuya longitud de onda sea resonante con el plasmón superficial. Si esa longitud de onda no se absorbe por otros tejidos, se habrían llegado a generar terapias sin cirugía, con todos los beneficios que eso conlleva. Cuando la luz láser, de longitud de onda adecuada, se focaliza sobre la zona donde se han localizado las nanopartículas, la luz dispersada o absorbida por ellas se transforma en calor. Este incremento local de temperatura sería el responsable de eliminar a las células cancerígenas que tuviesen ancladas las nanopartículas metálicas, de la misma forma que el desprendimiento de calor originado por la aplicación de un campo magnético sobre nanopartículas magnéticas da lugar a un tratamiento de hipertermia dirigido, para eliminar las de células cancerígenas del que hablaremos más adelante.

Avances recientes de investigación en el campo biomédico, son la base para un futuro donde tratamientos personalizados y técnicas de diagnóstico selectivas empiecen a ser una realidad. Los avances conseguidos en técnicas de síntesis y caracterización de productos nanotecnológicos, ha abierto la puerta a la posibilidad de fabricar dispositivos capaces de establecer una interacción íntima con el mundo biológico. Imaginen que fuera posible el control preciso sobre los procesos de liberación de sustancias terapéuticas. Sin duda, abriría la puerta a la oportunidad de mejorar la especificidad de la acción terapéutica y a reconsiderar algunos medicamentos, prometedores para ciertas enfermedades, que tuvieron que ser descartados debido a sus bajos niveles de tolerancia.

La capacidad de orientación de estos nuevos nanodispositivos debería dar lugar a poder suministrar *dosis a medida*, que lleguen a *la zona que lo necesita* y solo a ella. Y podríamos añadir *cuando lo necesita*.

La reducción de efectos secundarios asociados a algunas enfermedades, como los que produce la quimioterapia en tratamientos contra el cáncer y las bajísimas concentraciones de nanopartículas necesarias para estos fines son ya dos buenas razones para embarcarse en estos desarrollos. Y como valor añadido los recursos sanitarios se utilizarían de forma más eficiente.

Pero más aún, el uso de estos productos de ingeniería permite, al menos en su diseño, la combinación del diagnóstico terapéutico con el tratamiento a niveles *nano*.

Nanopartículas magnéticas multifuncionales con fines biomédicos representan una alternativa altamente versátil para dirigir fármacos a una diana, el tumor en caso de cáncer. Esa direccionalidad de la molécula de fármaco hacia una diana concreta recibe el nombre de vectorización o *targeting* en la literatura inglesa.

Las nanopartículas pueden funcionalizarse para que sean capaces de reconocer selectivamente a las células tumorales, unirse a ellas y ser endocitadas de forma selectiva liberando los fármacos citotóxicos únicamente en las células afectadas. Esto es lo que se conoce como *targeting* activo.

Sin embargo, el mayor efecto de vectorización se consigue a través del *targeting* pasivo, que es una de las principales ventajas a la hora de utilizar nanopartículas para el tratamiento de tumores sólidos.

Un tumor sólido requiere un elevado aporte sanguíneo para sustentar su crecimiento acelerado, esto hace que se liberen factores proangiogénicos para estimular el crecimiento de vasos. Este desequilibrio hace que los vasos sanguíneos de un tumor sean muy heterogéneos, con uniones intercelulares grandes y perforaciones y vesículas que hacen que sean muy permeables. De esta forma, las nanopartículas pueden atravesar fácilmente los vasos y se quedan en la periferia de los tumores. Por tanto, las partículas se concentran en los tumores sólidos por un efecto pasivo y se puede mejorar su internalización por parte de las células tumorales mediante el *targeting* activo.

Para asegurar que las nanopartículas lleguen al tumor hay que incrementar su vida media una vez inyectadas. Si se sintetizan de tamaño muy

pequeño, de menos de 15 nanómetros, rápidamente se eliminan por el riñón. Si se sintetizan muy grandes, de 1 micra o mayores, por tanto fuera del límite *nano*, se eliminan por parte de los macrófagos. Para alargar la vida media en sangre y favorecer que las nanopartículas acaben en el tumor, se suelen recubrir de polímeros neutros hidrofílicos como el polietilenglicol (PEG), que dificultan la adsorción de las proteínas plasmáticas en las nanopartículas (opsonización) y por tanto el reconocimiento por parte del sistema fagocítico macrófago (SMF). Por el contrario, los vasos linfáticos están muy poco desarrollados y a su vez, comprimidos por el crecimiento descontrolado, lo que hace que el drenaje sea ineficaz, manteniendo a las nanopartículas en el interior de los tumores.

Existen muchos tipos de nanotransportadores de fármacos descritos en la literatura científica. Los sistemas de naturaleza blanda, como liposomas, o polímeros, pueden plantear problemas de liberación prematura del fármaco que lleva encapsulado en su interior, por esta razón, utilizar nanopartículas de tipo inorgánico puede ser una solución porque, como son sistemas duros y muy resistentes al medio, la posibilidad de liberación prematura se puede reducir considerablemente. Como vectores para introducir fármacos citotóxicos en el interior de las células tumorales se están empleando nanopartículas de tipo inorgánico, de tamaño comprendido entre 10-200 nanómetros. Es más, adecuadamente funcionalizadas se puede lograr o potenciar su especificidad.

Como ya hemos comentado, la nanotecnología abarca un conjunto de técnicas utilizadas para manipular la materia a escala nanométrica. Un nanómetro es una milmillonésima parte de un metro. Diez átomos de hidrógeno alineados ocupan un nanómetro. Una molécula de ADN mide unos 2,5 nanómetros de ancho, mientras que un cabello humano tiene un espesor de aproximadamente 80.000 nanómetros.

Solo microscopios de resolución atómica, como acabamos de ver, son capaces de hacer frente a la nanoescala.

La diferencia principal entre la nanotecnología y otras tecnologías se puede encontrar en las inusuales propiedades físicas, químicas y biológicas que detectamos en la escala nanométrica y que pueden abrir la puerta a

nuevas aplicaciones, insospechadas hace solo unos años, y que a su vez son imposibles en el mundo macroscópico.

El desarrollo de nanopartículas para aplicaciones biomédicas ha sido declarado como uno de los campos más prometedores de la investigación en la última década. Los avances en la preparación de nanosistemas con aplicaciones en el campo de la medicina han dado lugar a nuevos retos en el diseño de materiales inteligentes capaces de responder a nuevas exigencias clínicas.

Una importante preocupación de la medicina es poder administrar al paciente agentes terapéuticos por una ruta fisiológicamente más aceptable. En muchos casos, las dosis de medicamentos son excesivamente elevadas, pero se recetan así para garantizar que llegue la dosis mínima adecuada a la zona que los necesita. Pero la mayor parte, en realidad casi toda la dosis suministrada al paciente, actúa por todo el organismo, afectando a zonas donde no debería actuar. Por tanto, en muchos casos son necesarias grandes dosis porque en el camino se va liberando el fármaco, de forma no específica, donde no hace falta. Este problema se agrava en las enfermedades oncológicas, donde la relación riesgo-beneficio asociado con la quimioterapia a menudo hace difícil tomar una decisión acertada, como consecuencia de la citotoxicidad de los fármacos a emplear. En general, se acepta que la absorción del fármaco por el organismo se ve favorecida por su menor tamaño y el del material de recubrimiento o envoltorio utilizado.

Y otra vez estamos hablando del primer actor, el *fármaco*, imbricado con la *nanomedicina* que es el segundo actor. Es imposible separarlos en campos estancos. Están interrelacionados como corresponde a un campo multidisciplinar y transversal.

INSPIRACIÓN EN LA NATURALEZA: BIOMIMETISMO

*“En la naturaleza lo mejor es ser
lo más conservador posible”*
Heisenberg



Durante millones de años, los organismos vivos han utilizado y optimizado materiales basados en biominerales que tienen propiedades excepcionales. La Naturaleza ha diseñado sus materiales y estructuras, que generan variabilidad a través de las mutaciones y recombinaciones, y posteriormente ha seleccionado los que han sido más útiles en el entorno biológico en el que se desarrollaron. Microesqueletos, bioimanes, dientes, caparazones y huesos, son algunos ejemplos.

El término *biomimético* se utiliza para describir la comprensión de las soluciones que la naturaleza ha encontrado para resolver sus problemas y

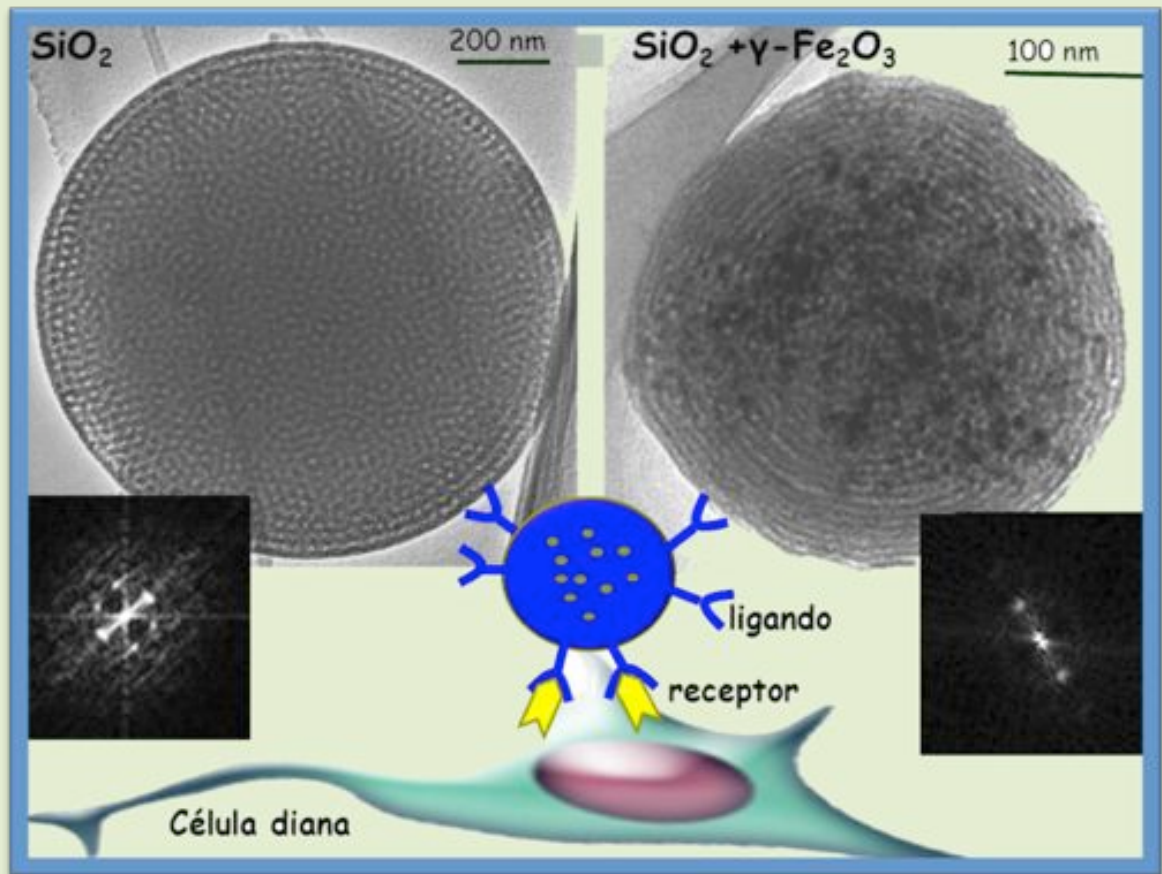
comprender cómo esas soluciones pueden ser fuente de inspiración para llegar a resolver nuestros problemas tecnológicos.

La biomimética, por tanto, se podría considerar como la transferencia de tecnología desde la naturaleza al mundo artificial fabricado por el hombre. Ejemplos que el hombre ha copiado de la naturaleza podemos encontrarlos, por ejemplo, en el efecto loto, basado en la capacidad auto limpiante de la hojas de *Nelumbo nucifera*, que ha permitido diseñar y desarrollar superficies auto limpiantes que en la actualidad se utilizan en muchos elementos de construcción. Otro ejemplo de biomimetismo lo encontramos en la observación de las características de ciertos insectos y otros animales, relacionados con su nanoestructura. Debido a esa nanoestructura los lagartos pueden moverse libremente por paredes verticales o andar sin dificultad boca abajo. Esto es posible porque los pies del lagarto están recubiertos por infinidad de pelos muy finos y cada uno de ellos se ramifica en multitud de filamentos con forma de espátula, todos ellos de dimensiones nanométricas. Estas estructuras se adaptan a la rugosidad de la superficie, de tal forma que la superficie total de contacto de los pies de los lagartos es, comparativamente, mucho mayor que la de animales que no tienen esas nanoestructuras.

Las palomas mensajeras o las abejas, se orientan en la corteza terrestre gracias a las nanopartículas de magnetita que forman parte de sus tejidos, brindándonos la Naturaleza otro bonito modelo de cómo construir nanobiosensores. Otro ejemplo, lo encontramos en las alas de las mariposas y los caparazones de algunos escarabajos. El color de sus alas o sus caparazones no está basado en pigmentos. La razón de su color es que en su superficie existen infinidad de diminutas escamas nanoestructuradas que manipulan la luz.

Y por último, nuestros propios huesos, que son materiales nanocompuestos, con propiedades mecánicas tan envidiables que han sido fuente de inspiración para el mundo de la ingeniería y la fabricación de cementos utilizados en construcción civil.

NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS



Las nanoestructuras magnéticas tienen un gran potencial para su aplicación en áreas como la electrónica, optoelectrónica, memorias magnéticas y varias áreas de la biomedicina. En la actualidad, se está desarrollando una ingente cantidad de trabajo experimental dirigido a la síntesis y caracterización de nanopartículas magnéticas de tamaño controlado y estrecha distribución de tamaño de partícula, con la intención de obtener materiales con nuevas propiedades. El comportamiento magnético de estas partículas está dominado por los efectos del tamaño y la superficie. Sin embargo, la relación entre la forma, estructura de la superficie, la composición y las propiedades magnéticas de nanopartículas todavía no está claramente definida.

Las propiedades de las nanopartículas magnéticas son interesantes tanto en investigación básica como en aplicada con potenciabilidad en diversos campos tecnológicos. En electrónica, la mejora de la sensibilidad de los

sensores magnéticos se investiga a través del diseño superestructuras formadas por dominios magnéticos. La utilización de tamaños de partículas bien definidas permite interacciones regulares y ausencia de defectos en las capas de material magnético. Por lo tanto, puede lograrse una mayor eficiencia de su empaquetamiento, lo que favorece valores más altos de magnetización y susceptibilidad magnética. Estas superestructuras, también pueden superar la capacidad de almacenamiento de memoria de los dispositivos actuales, pese a que ya son muy elevados hoy en día.

Del mismo modo, las partículas magnéticas con altos valores de magnetización y susceptibilidad magnética se pueden aplicar en materiales destinados a la biotecnología.

La preparación de las partículas multifuncionales capaces de concentrarse en los tejidos diana representa una de las estrategias más innovadoras en el diseño de nano y micro partículas. En efecto, las nanopartículas magnéticas están captando mucho interés para varias bioaplicaciones. En primer lugar, se pueden sintetizar con un tamaño controlado, de solo unos nanómetros, por lo que son más pequeñas o similares al tamaño de los virus (20-450 nanómetros), las proteínas (50 nanómetros) o los genes (2 nanómetros de ancho y 10 a 100 nanómetros de largo) y de un intervalo inferior al de las células (\approx 100 nanómetros). Este hecho, significa que pueden interactuar con material biológico, e incluso puede unirse a moléculas biológicas, con las que pueden ir conjuntamente dirigidas hacia el sitio de interés dentro del cuerpo humano.

En segundo lugar, el magnetismo de las partículas ofrece la posibilidad de manipularlas por acción de un gradiente de campo magnético externo. Esta característica, permite el transporte o la inmovilización de estos conjuntos formados por nanopartículas y moléculas de entidad biológica, para la liberación de fármacos, genes o proteínas.

Y en tercer lugar, las nanopartículas magnéticas pueden responder a la acción de campos magnéticos alternos, por lo que se produce una transferencia de energía desde el campo hasta la partícula. Por ejemplo, las nanopartículas podrían utilizarse para transmitir cierta cantidad de energía

térmica a las células tumorales, lo que constituye la base de la terapia antitumoral por hipertermia. Curiosamente, un nivel moderado de calentamiento del tejido cancerígeno, puede conducir a una mayor destrucción de células tumorales que la que se logra por los tratamientos convencionales de radioterapia y quimioterapia. Este calor también podría aplicarse para la degradación de los polímeros termosensibles, utilizados en dispositivos para la administración de fármacos.

Los ferrofluidos, formados por nanopartículas coloidales, tienen propiedades superparamagnéticas, por lo que sus partículas monodominio tienen sus momentos magnéticos orientados al azar. Bajo la acción de un campo magnético externo, estos momentos rápidamente girarán para colocarse en la dirección del campo, a fin de aumentar el flujo magnético. Y, una vez que el campo cesa, el movimiento térmico browniano es suficiente para dar lugar a un retorno a la disposición inicial de azar, sin existir ninguna remanencia magnética.

El objetivo, por tanto, es el diseño de líquidos estables a pH fisiológico, en el que las nanopartículas magnéticas no formen agregados capaces de poner en peligro la circulación en el torrente sanguíneo. Estas partículas pueden alcanzar altos valores de imanación bajo la acción de campos magnéticos de intensidades y frecuencias toleradas por el organismo, llegando a perder la imanación al suspender el campo magnético. Tales materiales, con la ayuda de los estabilizadores superficiales biocompatibles, se pueden conjugar con agentes terapéuticos.

Cabe destacar que el comportamiento superparamagnético proporciona multifuncionalidad al biomaterial a través de la combinación de la orientación magnética de fármacos con el tratamiento del cáncer mediante hipertermia. Además de estas aplicaciones, las nanopartículas magnéticas se han propuesto como agentes de diagnóstico y bioseparación para mejorar el contraste de la resonancia magnética, o para separar extractos de células de interés y purificar fluidos biológicos, respectivamente.

NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS EN SISTEMAS DE LIBERACIÓN DE FÁRMACOS

Una de las aplicaciones más prometedoras de los coloides de nanopartículas magnéticas se centra en la administración de fármacos como vehículos para la distribución selectiva en órganos o tejidos concretos.

Supongamos que es necesario un suministro de fármacos agresivos, citotóxicos, por ejemplo en un tratamiento de quimioterapia. Eso conlleva efectos secundarios en todo el organismo. Si estos fármacos se pudieran cargar en una matriz que también aloje nanopartículas magnéticas, sería posible dirigirlos a una zona concreta donde se liberarían, y de esta forma, lograr una mayor eficacia, menos efectos secundarios junto a la utilización de una menor dosis, como hemos visto en la sección de nanomedicina de este discurso. Si a esto le añadimos la posibilidad de aplicar campos magnéticos, se podría calentar una zona concreta dentro del cuerpo, de forma selectiva, y así facilitar la destrucción de tumores.

Y seguimos interaccionando entre *biomateriales* y *nanomedicina*.

En todo este proceso es necesario funcionalizar matriz y nanopartículas magnéticas para facilitar su adherencia a las células tumorales. El campo de la Química debe cumplir con esta misión.

Para facilitar la eliminación selectiva del tumor hay que aplicar un campo magnético alterno, que producirá calor. Y aquí es la física la que dictará las claves del éxito. Se pueden controlar tanto la intensidad del campo magnético, de forma que la temperatura no supere los 47 °C, como el tiempo de aplicación de dicho campo magnético. Y a su vez, utilizando matrices adecuadas que incluyan nanopartículas magnéticas y fármacos, se pueden diseñar materiales inteligentes que, utilizando un estímulo externo, liberen el fármaco en el momento preciso y en el lugar adecuado.

Hace solo unos años todo esto podía parecer ciencia ficción, sin embargo, hoy en día, ya existen resultados que avalan una realidad muy próxima.

Como podemos apreciar, en estos desarrollos intervienen los tres actores, *biomateriales*, *fármacos* y *nanomedicina*, que hace solo unos pocos años eran terrenos independientes y en la actualidad forman un conjunto difícil de abordar por separado.

En todos los casos, tanto el agente terapéutico como las nanopartículas magnéticas se encapsulan dentro de una matriz polimérica o inorgánica. Los procesos de degradación o el mecanismo de difusión de estos conjuntos son los responsables de la liberación controlada de fármacos.

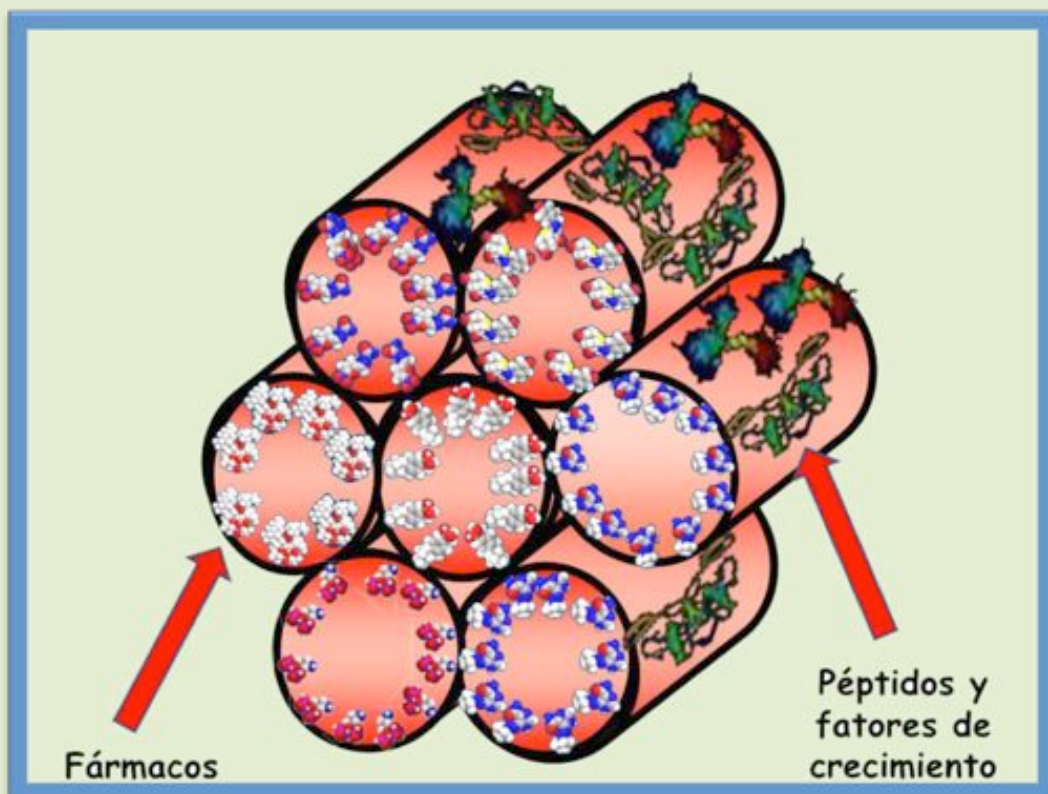
En principio, las nanopartículas pueden incluir un medicamento terapéutico bien sea unido a su superficie o bien atrapado en una capa superficial. De esta manera, el fármaco se puede guiar magnéticamente hacia el órgano diana para su posterior liberación específica. El tamaño, la carga y la química de la superficie de las partículas son factores muy importantes que tendrán una gran influencia en el transporte de los fármacos, el cual está relacionado directamente con el tiempo de circulación en sangre y con la biodisponibilidad de las partículas dentro del cuerpo.

Del mismo modo, el tamaño de las nanopartículas se relaciona con las propiedades magnéticas y la internalización de las partículas en las células del tejido vivo. Por ejemplo, la inyección de partículas grandes, de alrededor de unos 200 nanómetros, da lugar a la acumulación de material en el bazo por el sistema inmune. Las partículas se eliminan para que el tiempo de circulación en la sangre se reduzca. Pero si las partículas son menores de 10 nanómetros, llegan rápidamente a los riñones, donde se lleva a cabo su eliminación. Sin embargo, las partículas con diámetros intermedios a los ya considerados, esto es, de entre 10 y 100 nanómetros se consideran óptimos para la inyección por vía intravenosa y se ha confirmado su larga permanencia en sangre. Estas partículas son lo suficientemente pequeñas como para evitar la respuesta inmune y pasar a través de los capilares más pequeños de los tejidos corporales. Su gran superficie frente a su volumen conduce a su aglomeración y captura por parte de las proteínas plasmáticas, que posteriormente se absorben en superficie. Como consecuencia, el sistema retículo endotelial, principalmente las células de Kupffer del hígado, atrapan y eliminan las

nanopartículas. Para evitar esto, se utilizan diferentes surfactantes poliméricos en forma de recubrimientos. Estas capas proporcionan una superficie hidrofílica, necesaria para lograr un mayor tiempo de residencia en sangre, y minimizar o eliminar la adsorción de las proteínas plasmáticas en las nanopartículas. De esta forma, se logra guiar a los agentes terapéuticos y evitar su captura por el sistema inmune.

Pero todavía hay que resolver como conseguir la afinidad de las nanopartículas hacia los diferentes tejidos. Existen muchos procedimientos descritos para obtener este tipo de dispositivos, desde los primeros diseños de soportes magnéticos con agente contra el cáncer que utilizaban microesferas de albúmina, hasta las redes de polímeros que combinan coloides inorgánicos, formando matrices capaces de contener el medicamento y protegerlo contra su degradación mecánica y enzimática.

NANOPARTICULAS MESOPOROSAS DE SÍLICE



Dentro de los muchos materiales estructuralmente estables que se han investigado para liberación de fármacos, los materiales mesoporosos de sílice representan una nueva generación con potenciales aplicaciones biomédicas y bionanotecnológicas.

En 2001, nuestro grupo propuso por vez primera, materiales mesoporosos de sílice como sistemas de liberación de fármacos. Desde entonces, el interés de la comunidad científica en el desarrollo de estos materiales como sistemas de liberación no solo de fármacos, también de proteínas, péptidos y aminoácidos, ha ido en aumento y ha propiciado interesantes estudios dirigidos a sistemas inteligentes de carga y liberación de sustancias biológicamente activas.

Sin embargo, para ciertas aplicaciones bionanotecnológicas como la liberación intracelular de fármacos o la transfección génica, estos materiales han tenido que ponerse a punto buscando nuevas o al menos diferentes vías de síntesis. En efecto, utilizando las rutas de síntesis convencionales se obtenían partículas amorfas, de diferentes formas y tamaños, muchas de gran tamaño y con formas irregulares, por lo que no podían internalizarse por las células de los mamíferos vía endocitosis.

Para solucionar este problema fue necesario sintetizar bien nanopartículas con morfología regular y diámetros menores a los 100 nanómetros o bien partículas mesoporosas de tamaño inferior a los 300 nanómetros, para que se pudieran internalizar de forma eficaz en las células. La formación de las partículas mesoporosas de sílice se puede realizar por varios métodos.

Uno de ellos es el proceso sol-gel de Stöber, en el que se utiliza un surfactante catiónico en medio acuoso/etanol/base. Este surfactante forma micelas que se agrupan en forma de cilindros y forman cristales líquidos de forma hexagonal. El agente precursor de la sílice interacciona con la parte polar de las micelas y va policondensando, formando de esta manera una estructura mesoporosa. Una vez obtenida se elimina el surfactante y de esta forma tan sencilla se obtiene la sílice en forma de nanopartículas esféricas con poros ordenados.

Las nanopartículas mesoporosas de sílice tienen unas características que las hacen ideales para su utilización en sistemas de liberación de fármacos, como es un *tamaño de partícula modulable* de tal forma que se ajuste al necesario para permitir su endocitosis por células animales sin causar una citotoxicidad significativa, *una estructura estable y rígida* en relación a la de otros portadores de fármacos basados en polímeros, *tamaños de poro uniformes y ajustables* para permitir un buen control de la carga de diferentes moléculas de fármaco y poder estudiar sus cinéticas de liberación con alta precisión, *elevados volúmenes de poro y áreas superficiales* para lograr grandes cargas de fármaco y por último, una *estructura de poros* que permita, tras cargar la matriz con el fármaco, poder taponar los poros para permitir la salida del medicamento solo cuando se requiera, lo que se conseguirá utilizando un estímulo externo.

En efecto, muchos sistemas de liberación de fármacos tienen estructuras de poros interconectadas, como los dendrímeros con estructuras de poros en ramas o los liposomas con un gran núcleo hueco y una corteza porosa. Solo si se consiguen tapar perfectamente los poros una vez cargada la matriz y que el fármaco se encuentre solo y exclusivamente en su interior, se podrá alcanzar “liberación prematura cero” de fármaco.

Con otro tipo de matrices donde el fármaco pueda quedar retenido en partes no ocluidas, inevitablemente se producirá un cierto grado de liberación a través de las ramificaciones o poros interconectados. Por esta razón, se están utilizando nanopartículas de sílice mesoporosa con una estructura formada por poros cilíndricos con simetría hexagonal bidimensional, que recorren la esfera de lado a lado, sin que exista interconectividad entre los canales porosos individuales. De esta forma, se puede cargar todo el interior de los canales, posteriormente taponarlos por algún procedimiento y dejar el conjunto preparado para la liberación del fármaco en el momento preciso en respuesta a un estímulo que origine una modificación física o química en el entorno del sistema. El estímulo puede ser externo, tal como la aplicación de un campo magnético, temperatura o fotoirradiación, desde fuera del organismo, o puede ser un estímulo interno, tal como un cambio de pH en el interior de los

endosomas o lisosomas, un cambio de potencial redox, enzimas, anticuerpos, etc. De esta manera, se garantiza una liberación controlada, sin posibilidad de “fuga” del fármaco.

Para aplicaciones de liberación guiada de fármacos, la superficie externa de las partículas debe contener grupos funcionales a los cuales se puedan unir especies con funciones adicionales como por ejemplo agentes de vectorización, ya sean péptidos, anticuerpos o moléculas más simples como el ácido fólico.

También es importante asegurar que no se produzca una adsorción masiva de proteínas sobre las partículas, dado que esto disminuiría su capacidad para dirigirse a la diana. Más aun, actuarían los mecanismos de defensa del organismo originando la rápida eliminación de las partículas del torrente sanguíneo.

El empleo de polímeros biocompatibles como el polietilenglicol, (PEG), favorece la vectorización pasiva de las partículas hacia las células tumorales, porque aumenta el tiempo de vida media en el torrente sanguíneo, lo que reduce tanto las interacciones no específicas con proteínas como las interacciones de las partículas con las células del sistema fagocítico macrófago, (SFM), de ahí que a las partículas PEGiladas se las denomine partículas *furtivas o sigilosas*. Con ellas se consigue aumentar la biocompatibilidad, la permeabilidad y el efecto de retención de las partículas en el tumor.

Una estrategia interesante es incorporar agentes que tapen el poro, por ejemplo nanopartículas con un diámetro adecuado al del poro, que serán auténticos tapones, barreras o compuertas que impedirán la liberación prematura de la molécula confinada en el canal y que solo se abrirán en respuesta a un estímulo externo, que puede ser muy diverso. Así, si tapamos la salida de los poros con unos tapones que sean sensibles a determinados estímulos externos, esto es, que se aflojen o cierren por acción de una orden dada desde el exterior, podremos conseguir la liberación selectiva del fármaco alojado en su interior, únicamente cuando se aplique el estímulo en cuestión, consiguiendo un material inteligente con liberación prematura escasa o nula. El

pH, la temperatura, ciertas reacciones redox, las enzimas, la fotoirradiación o un campo magnético externo pueden ser estímulos a aplicar para conseguir *sistemas de liberación inteligente* también denominados *estímulo-respuesta*.

Las nanopartículas mesoporosas de sílice son una excelente alternativa como matriz donde confinar fármacos y construir con los elementos descritos, sistemas de liberación inteligente.

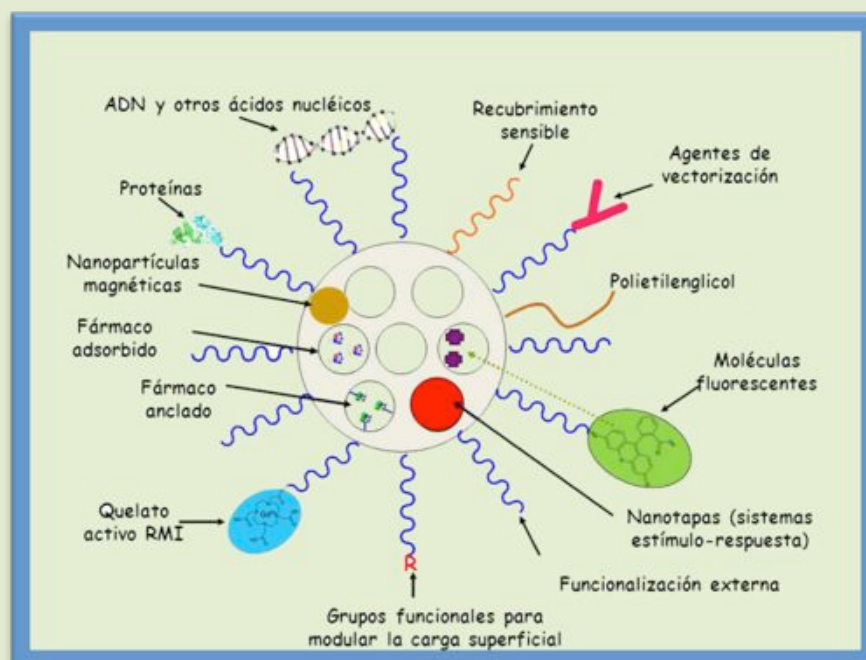
Se conocen varias estrategias para dar un valor añadido a este tipo de partículas. Así, se pueden anclar fluoróforos a la superficie externa de las partículas para poder hacer su seguimiento por microscopía óptica; se pueden incorporar nanopartículas de óxido de hierro para el guiado magnético del sistema resultante, o para tratamiento antitumoral por hipertermia, o para mejorar el contraste de imágenes por resonancia magnética. Con complejos de gadolinio anclados a estas partículas se pueden obtener sistemas para mejorar la imagen obtenida por resonancia magnética. Una vez fabricado el dispositivo *estímulo-respuesta* sólo resta cargar el fármaco. Estas matrices son especialmente apropiadas para cargar y liberar fármacos hidrófobos, lo que no es fácil con muchos otros tipos de portadores. Esto se debe a que la integridad estructural de las nanopartículas de sílice se mantiene intacta en el disolvente orgánico en el que se realiza la carga, al ser una matriz cerámica.

En el caso de fármacos más hidrófilos, se puede utilizar un pH apropiado en medio acuoso y así optimizar las interacciones huésped-anfitrión, en este caso fármaco-matriz, y así lograr aumentar los niveles de carga de fármaco.

Otra posibilidad, es incorporar el fármaco a través de un anclaje covalente con los grupos funcionales que existan en las paredes del mesoporo, de ahí la importancia de la preparación previa de dicha pared, funcionalizándola adecuadamente para aquellas misiones a las que este destinada. Esta estrategia, es especialmente atractiva para evitar la liberación prematura de fármaco. Sin embargo, en este caso es indispensable que la actividad del fármaco se preserve después de desacoplarse de la pared del poro.

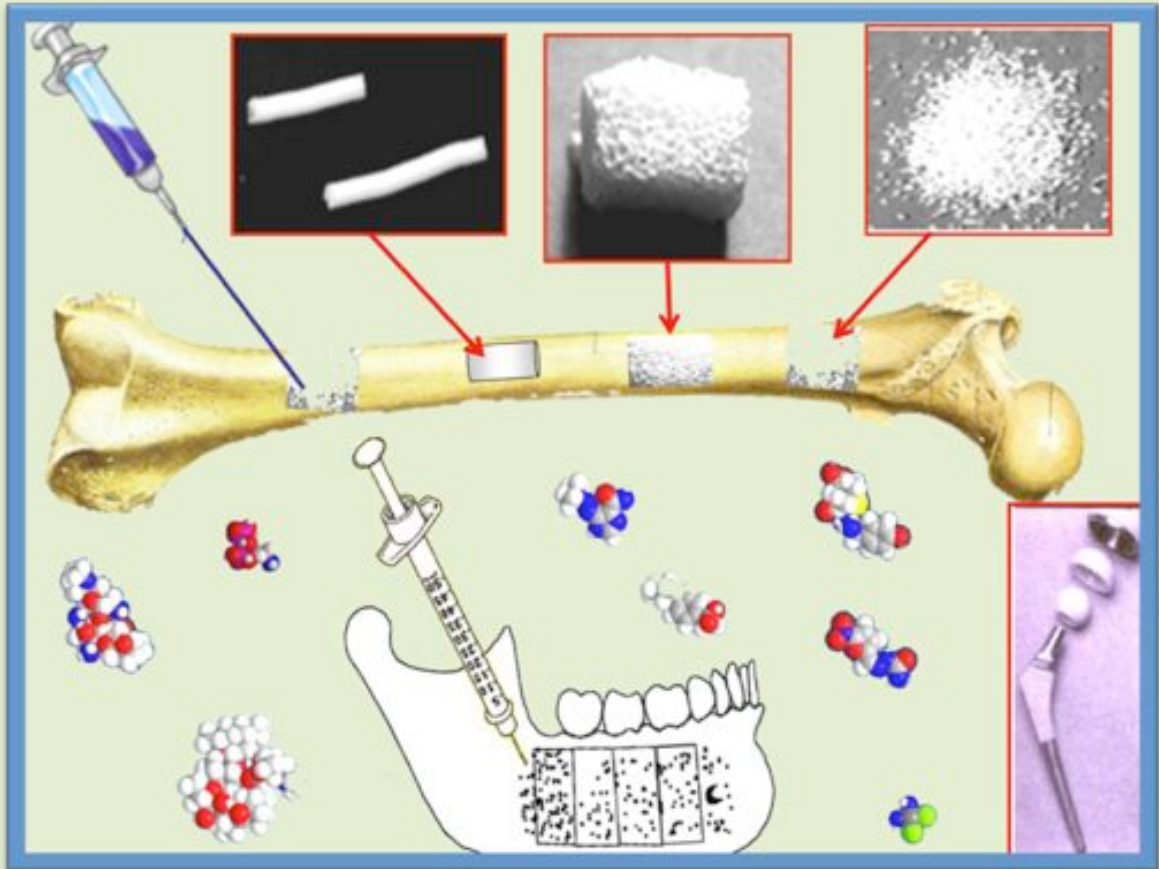
La multifuncionalidad es la mayor riqueza de estas nano-micro partículas mesoporosas de sílice. Entre las funciones que pueden simultanearse se puede destacar:

- ✓ La carga y posterior liberación de diversos fármacos.
- ✓ Las moléculas pequeñas de fármaco se pueden cargar dentro de los mesoporos por adsorción desde una solución o mediante el anclaje covalente a grupos funcionales presentes en la pared interna del poro.
- ✓ Anclaje de biomoléculas tales como proteínas, agentes de vectorización o ácidos nucleicos a la superficie exterior de la partícula. Pueden, bien adsorberse, o bien anclarse con una interacción más fuerte.
- ✓ También pueden anclarse a las partículas moléculas fluorescentes o complejos activos de resonancia magnética por imagen (RMI) para su seguimiento óptico.
- ✓ Pueden albergar nanopartículas magnéticas, aptas para desarrollar todas las funciones ya descritas.
- ✓ Son susceptibles de recubrirse por diversos materiales, siendo particularmente interesantes los de diversos polímeros y algunos metales como el oro.



III. BIOMATERIALES

*“La ciencia es el gran
antídoto contra el veneno
del entusiasmo y la superstición”*
Adam Smith



La demanda social, las necesidades clínicas, el desarrollo tecnológico, el empuje legislativo junto a los programas de financiación han impulsado el avance de los biomateriales, que no son otra cosa que materiales que se utilizan en la fabricación de dispositivos que interactúan con los sistemas biológicos y que se aplican en diversas especialidades de la medicina y la farmacología.

Los biomateriales se enmarcan dentro de la ingeniería biomédica y aglutinan conocimientos del mundo de las ciencias, la ingeniería, la biología y la medicina.

En la actualidad, las tendencias en biomateriales están centradas fundamentalmente en el diseño y fabricación de *matrices para medicina regenerativa, sistemas de liberación controlada, sistemas de cultivo y validación, producción de ortobiológicos, superficies bifuncionales y aplicaciones biónicas*. Veamos todo esto por su orden.

La evolución de los biomateriales en los últimos 50 años ha sido espectacular. Se ha pasado de utilizar materiales inertes para sustitución de tejidos vivos, al diseño de materiales bioactivos y biodegradables para reparación de los mismos, que han desembocado en la tercera generación de biomateriales donde el objetivo es su regeneración. En esta evolución, muy rápida en el tiempo, han cambiado muchos conceptos. El salto cualitativo en la concepción que implica pasar de *sustituir a reparar* ha sido ya superado con la idea de *regenerar*.

Los biomateriales de primera generación no estaban específicamente diseñados para interactuar con el mundo biológico, los de tercera generación, por el contrario, están diseñados teniendo en cuenta que van a estar en contacto con tejidos vivos y que las propiedades de superficie de dichos materiales tales como su topografía, su carga superficial y todos los aspectos relacionados con la química de sus superficies es fundamental para una respuesta positiva cuando dicho material se ponga en contacto con los tejidos vivos. Esto conlleva una funcionalización adecuada de las superficies libres de dichos biomateriales para facilitar la adherencia, proliferación y diferenciación celular en condiciones óptimas.

Los biomateriales pueden definirse como materiales implantables en el cuerpo humano, que en contacto con tejidos vivos, tienen como objetivo final lograr una correcta interacción biológica entre el material y el anfitrión.

En la primera Conferencia General de la Sociedad Europea de Biomateriales (ESB) en 1976, un biomaterial se definió como ***"un material no biológico utilizado en un dispositivo médico, destinado a interactuar con los sistemas biológicos"***, sin embargo la definición actual de la ESB es la de ***"material previsto para interactuar con los sistemas biológicos para evaluar, tratar, aumentar o reemplazar cualquier tejido, órgano o función"***

del cuerpo". Este sutil cambio en la definición es un indicativo de cómo ha evolucionado el campo de los biomateriales.

Durante la década de 1950 el primer objetivo era utilizar materiales inertes, que no reaccionaran con los tejidos vivos. La falta de toxicidad del biomaterial era suficiente para considerarlo como biocompatible. Sin embargo, esta generación de biomateriales no son reconocidos por el organismo, el implante se rodea por una cápsula de colágeno acelular que provoca una reacción a cuerpo extraño, de tal manera que impide el contacto directo con el cuerpo, sirviendo de barrera entre él y el implante.

En la década de los ochenta el enfoque cambia radicalmente en la dirección opuesta. El objetivo se centra en implantar biomateriales que reaccionen con el entorno para lograr la formación de nuevo hueso, como es el caso de los fosfatos de calcio y algunos vidrios.

El objetivo principal en este nuevo siglo, es la obtención de biomateriales porosos que actúen como andamios para la inducción de células y moléculas capaces de conducir hacia la regeneración de los tejidos. El material de partida para diseñar los andamios, de polímeros o cerámicas biodegradables, se conforman en forma de piezas con porosidad interconectada y jerarquizada dentro del rango de las micras. En el diseño de materiales porosos con aplicabilidad en el área biomédica es muy importante tener en cuenta para qué se quieren utilizar. Si de la fabricación de andamios se trata, esta porosidad deber ser equivalente a la de los huesos. Al imitar su estructura porosa, los materiales podrían desempeñar un papel similar a los de los materiales naturales porosos, los huesos. Estos andamios son necesarios para actuar como sustrato de las células.

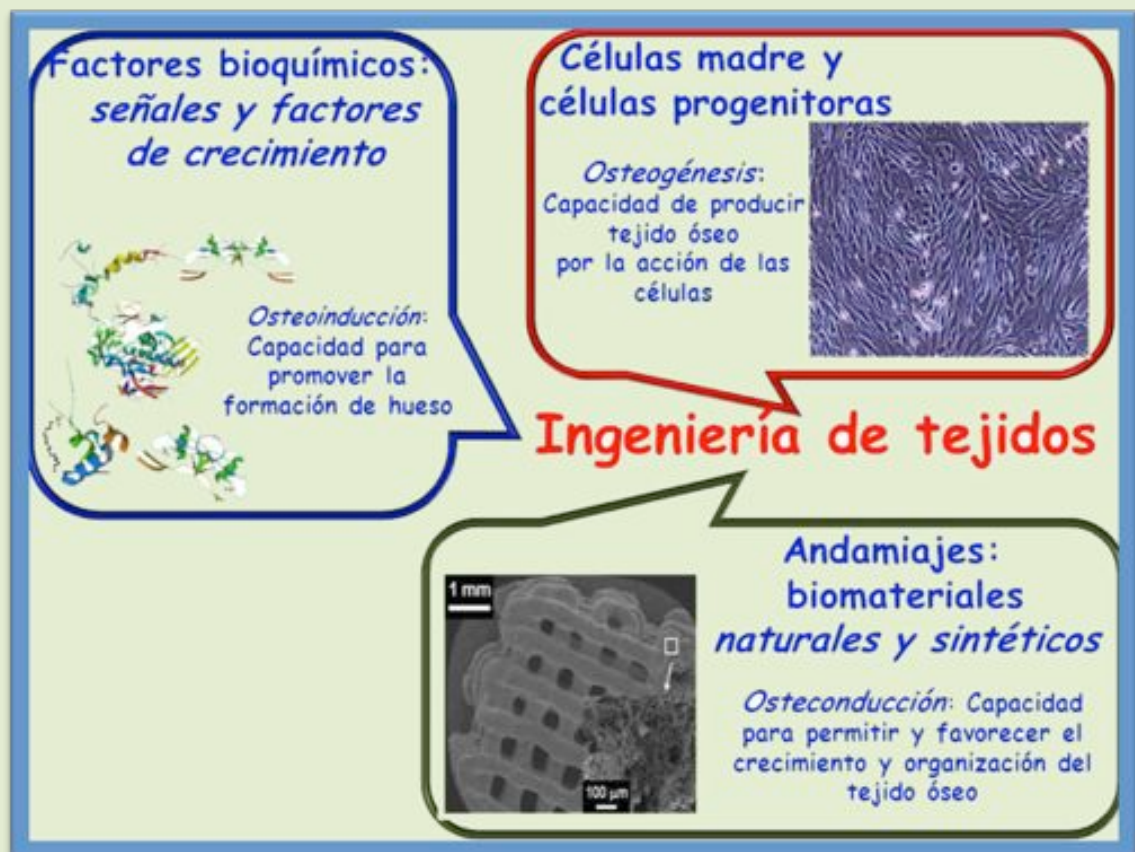
La ingeniería de tejidos requiere de este tipo de andamios donde se adhieran, crezcan y proliferen, dado que son las auténticas formadoras de los tejidos.

La escala de porosidad de los materiales naturales cubre desde milímetros hasta nanómetros, dependiendo de su función dentro del cuerpo. Los diámetros de poro menores de 1 micra son responsables de la actividad biológica y de la interacción con proteínas y diámetros de poro entre 1 y 20

micras determinan el comportamiento celular y el tipo de células que se unen. Cuando la porosidad varía entre 100 y 1.000 micras, los poros son apropiados para cultivo celular, flujo sanguíneo y la resistencia mecánica. Por último, los diámetros de poro mayores de 1.000 micras determinan la forma del implante y su funcionalidad. Por lo tanto, porosidades de entre 1 y 1.000 micras son apropiadas para ingeniería de tejidos y las de 2 a 10 nanómetros son adecuadas para confinar moléculas biológicamente activas, entre las que cabe destacar a los *fármacos*.

Los problemas óseos y su regeneración son una realidad cada día más patente como consecuencia del envejecimiento de la población, lo que hace necesario buscar soluciones ante un hecho cada vez más acuciante.

TENDENCIAS EN BIOMATERIALES



Por sistemas biológicos, se entienden moléculas de naturaleza bioquímica, tales como células, tejidos, órganos y fluidos corporales.

Las especialidades médicas y farmacológicas incluyen la cirugía reparadora y plástica, la medicina regenerativa, la administración de fármacos y la diálisis, entre otros. Y en todo este conjunto no deben olvidarse los dispositivos de diagnóstico y pronóstico clínico en base a sensores o material biológico como el análisis genético y molecular en base a marcadores.

La evolución de los biomateriales en los últimos 50 años ha sido espectacular. Se ha pasado de utilizar materiales inertes para sustitución de tejidos vivos, al diseño de materiales bioactivos y biodegradables para reparación de los mismos, que han desembocado en la tercera generación de biomateriales donde el objetivo es la regeneración de los tejidos vivos.

En biocerámicas de tercera generación, se busca dar soporte a las células para que ellas desarrollen el trabajo de regeneración.

La ingeniería tisular se sustenta en tres pilares fundamentales, las *células*, las *señales* y los *andamios* (scaffolds en literatura inglesa).

Así como los biomateriales de primera generación no estaban específicamente diseñados para interactuar con el mundo biológico, los de tercera generación, por el contrario, están diseñados teniendo en cuenta que van a estar en contacto con tejidos vivos.

Los andamios ideales para ingeniería de tejidos deben proporcionar un soporte mecánico biocompatible, que no induzca a una respuesta tisular adversa y que pueda sostener temporalmente carga mecánica sobre el tejido a añadir. También, debe tener una tasa de degradación apropiada, equivalente a la del proceso de regeneración del tejido, una porosidad interconectada con una distribución de tamaño de poro apropiada, que promueva la invasión celular y del tejido, permitir el tráfico de metabolitos y poseer una elevada área superficial para el anclaje celular. Por supuesto debe propiciar el reconocimiento biológico, de tal forma que dé soporte y promueva adhesión, migración, proliferación y diferenciación celular. Y ciertamente debe constituir un nicho adecuado para el desarrollo de tejido vivo, que permita secuestrar y liberar factores morfogenéticos.

Patologías con defectos óseos irreversibles pueden solucionarse en una inmensa mayoría de las ocasiones, con sólo el andamio y un tratamiento adecuado; para una minoría de pacientes es necesario la utilización de soportes combinados con factores osteogénicos y sólo para casos muy severos que constituyen realmente una minoría son necesarias células en combinación con soportes y factores osteogénicos.

En la actualidad, las aplicaciones de las biocerámicas se centran fundamentalmente en los campos de la cirugía maxilofacial, vertebral y ortopédica y la investigación para materiales del futuro en ingeniería de tejidos y sistemas de liberación de fármacos. Y por supuesto, pueden tener proyección en aplicaciones biotecnológicas como veremos más adelante.

Volviendo a los biomateriales, sus tendencias se centran fundamentalmente en **matrices para medicina regenerativa**, que deben ser biocompatibles y funcionales y capaces de promover regeneración celular de forma diferenciada para cada aplicación, **sistemas de liberación controlada**, tales como gelificación o encapsulación de moléculas o células con actividad terapéutica incluido el uso de micro y nanopartículas, **sistemas de cultivo y validación**, donde se incluyen los soportes para cultivo celular o tisular en la fabricación de material de ingeniería de tejidos, **producción de ortobiológicos**, esto es, sistemas bacterianos modificados genéticamente para la producción y ensamblaje de unidades polipeptídicas que se repiten y producen materiales de origen biológico, **superficies bifuncionales**, esto es, materiales modificados para albergar componente biológico, como por ejemplo sangre y enzimas, sin contaminar órganos artificiales y dispositivos de diagnóstico y por último, **aplicaciones biónicas**, es decir, los implantes de materiales tradicionales, bien mejorados o fabricados con nuevos diseños y materiales.

LOS HUESOS

En el diseño de biocerámicas y biomateriales en general, es necesario identificar el entorno biológico en el que se encontraran una vez implantados.

En el caso de los huesos, para ser capaz de regenerarlos es importante entender su estructura. El hueso es un *material natural compuesto*, formado fundamentalmente por colágeno (material orgánico) y carbonato hidroxiapatita (material inorgánico). El colágeno, es una triple hélice de cadenas de proteínas que tiene alta resistencia a la tracción y a la flexión y proporciona una matriz orgánica al mineral óseo, que es un fosfato de calcio nanocristalino y el responsable de proporcionar al hueso rigidez y resistencia a la compresión. Existen principalmente dos tipos de hueso: cortical y trabecular. El hueso cortical, también llamado hueso compacto, es una estructura densa, con alta resistencia mecánica. El esponjoso o hueso trabecular es menos denso y más débil en comparación con el hueso cortical, debido a su estructura porosa. Esta muy vascularizado y con frecuencia contiene la médula ósea roja, donde la producción de células sanguíneas se lleva a cabo.

La dificultad para proporcionar en andamios tridimensionales una adecuada vascularización para la oxigenación de los tejidos recién formados es un inconveniente para la regeneración.

La cantidad de oxígeno necesaria para la supervivencia celular se limita a una distancia de difusión de entre 150 y 200 micras de los vasos sanguíneos que irrigan, por lo que el éxito de los nuevos tejidos 3D depende de forma importante de la angiogénesis.

Las últimas tendencias en ingeniería de tejido óseo se centran en su regeneración en lugar de su sustitución, por lo que es importante entender el mecanismo de formación del hueso, llamado osteogénesis.

La formación de tejido óseo es un proceso complejo, donde la matriz extracelular de colágeno mineralizable la producen los osteoblastos. Segregan colágeno tipo I, que se mineraliza formando una estructura de carbonatohidroxiapatita-colágeno. El hueso modifica su estructura y se forma constantemente en respuesta al entorno de carga local en el cuerpo. Este proceso se denomina remodelación ósea, y se lleva a cabo por dos tipos de células: los osteoblastos y los osteoclastos. Los osteoblastos son los responsables de la formación de la matriz ósea, mientras que los osteoclastos son capaces de degradar la matriz mineralizada, es decir, el hueso viejo

(resorción ósea). Idealmente, cuando todo funciona bien, existe un equilibrio entre la tasa de ganancia y de pérdida ósea.

Sin embargo, la alteración de este equilibrio se traduce en enfermedades metabólicas óseas tales como la osteoporosis, que se caracteriza por una remodelación ósea donde la resorción es mayor que la formación, lo que da lugar a pérdida de masa ósea, aumento de la porosidad, y por tanto, a un aumento en el riesgo de fracturas.

Cuando se produce un daño menor en el tejido óseo, éste se repara a sí mismo por la actividad bioquímica de los osteoblastos. Sin embargo, cuando el defecto, que se puede haber producido por un trauma o por la eliminación de tejido enfermo, supera un tamaño crítico, el hueso no es capaz de repararse a sí mismo. Para resolver este problema se utilizan injertos y materiales sintéticos de relleno óseo.

El enfoque más moderno, está orientado hacia la biomedicina regenerativa. Los andamios que utiliza deben tener propiedades similares al hueso trabecular, esto es, capacidad de estimular el crecimiento de nuevo hueso y de crear un *biocompuesto* con la estructura y propiedades similares a las del hueso trabecular.

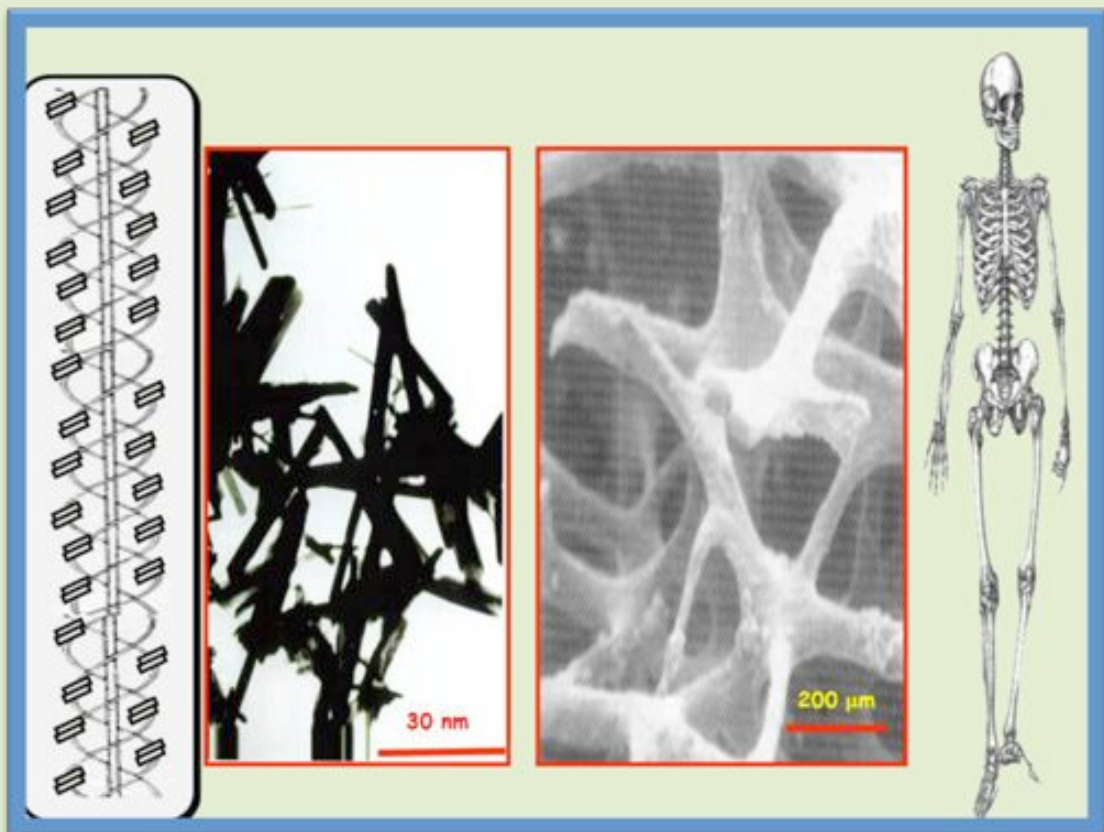
En general, un andamio ideal para ingeniería de tejidos óseos debe cumplir ciertos criterios generales, tales como actuar como plantilla tridimensional del crecimiento óseo, reabsorberse en la misma proporción en la que el nuevo tejido óseo se forma, por supuesto el material del que está hecho el soporte debe ser biocompatible y debe promover la adhesión y la actividad celular. Las propiedades mecánicas deben ser acordes con las del hueso, las técnicas de formación de los andamios capaces de producir formas irregulares que coincidan con el defecto óseo y el andamio debe cumplir con los requisitos del estándar internacional para el uso clínico, incluyendo la esterilización.

Entre todos los criterios mencionados, la necesidad de una estructura porosa es imprescindible. De hecho, el andamio debe permitir la vascularización, la penetración de células y el crecimiento del tejido.

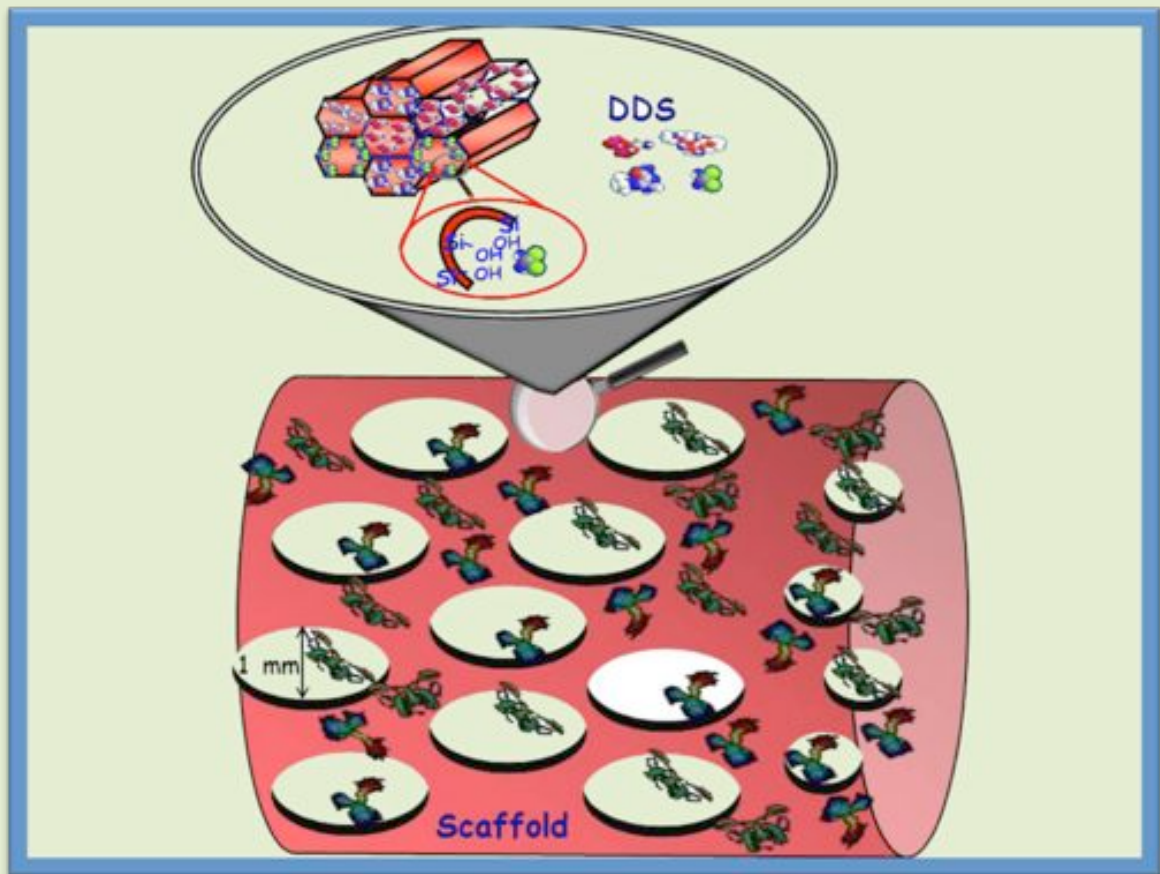
El material para construir los andamios es otro punto importante a considerar. Por ello, los materiales *bioactivos* estimulan una respuesta biológica del cuerpo, favoreciendo la unión a los tejidos y estimulando el crecimiento de hueso. Este tipo de materiales atraen a las células y estimulan su migración y crecimiento.

Por otro lado, son necesarios materiales *biodegradables* a fin de promover el apoyo estructural de señales bioquímicas para activar el proceso de regeneración.

Ejemplos de materiales que pueden ser a la vez *bioactivos* y *biocompatibles* los encontramos en los fosfatos de calcio, biovidrios y materiales mesoporosos de sílice, todos ellos materiales de partida para la fabricación de andamios porosos tridimensionales.



ANDAMIOS TRIDIMENSIONALES



Los andamios sintéticos tienen como objetivo proporcionar estabilidad mecánica temporal al hueso hasta que se forme el nuevo hueso, organizado y consolidado en una estructura estable.

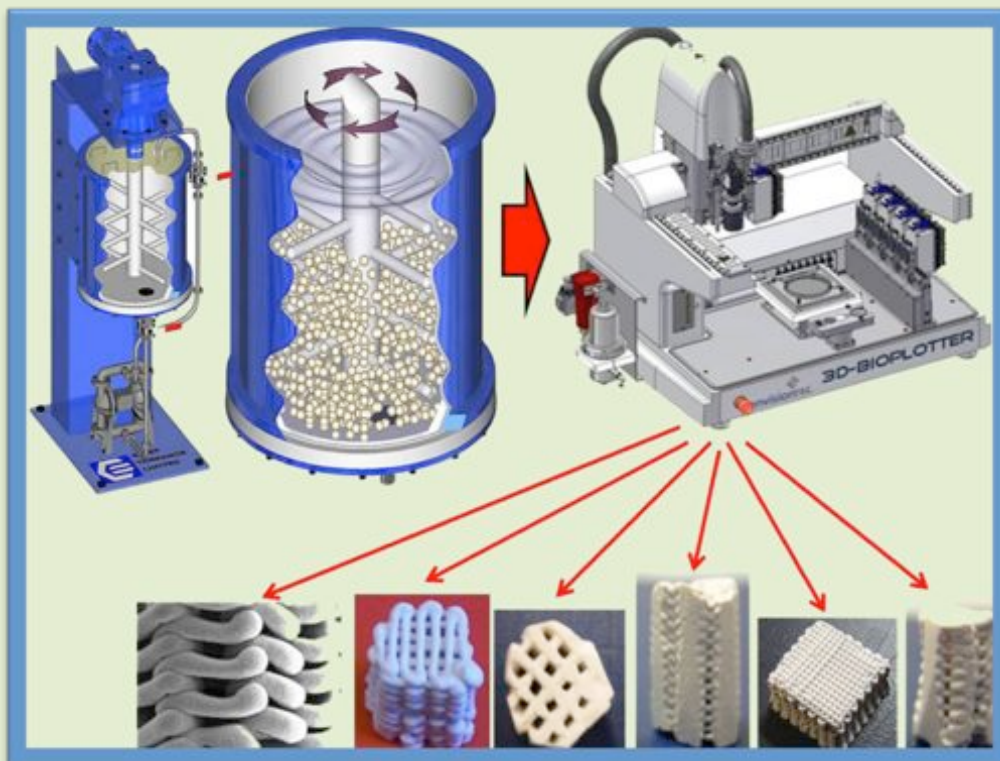
Hoy en día, existe una amplia gama de procedimientos para fabricar andamios con arquitecturas a medida y porosidades adecuadas. Los andamios a utilizar para lograr una regeneración de hueso tendrán éxito en función de las propiedades intrínsecas del biomaterial y de las características impuestas por el método de fabricación.

En el caso particular de materiales mesoporosos ordenados, las dimensiones de los poros están comprendidos entre los 2 y los 50 nanómetros, tamaños que están muy lejos de los que pueden alojar a las células vivas, que pueden oscilar desde las 10 hasta las 200 micras. Este hecho, hace que sea imposible que las células penetren en los mesoporos. Por lo tanto, teniendo en

cuenta que las células óseas son las que gobiernan el proceso de regeneración ósea, los materiales mesoporosos ordenados pueden constituir el material de partida para la fabricación de andamios, que debe diseñarse con una macroporosidad apropiada para este fin.

Atendiendo a la estructura jerárquica de la Naturaleza, la porosidad del hueso oscila entre 20 y 400 micras, necesaria para cumplir varias de sus funciones fisiológicas. Pero es importante que, el método de fabricación del andamio mantenga la mesoporosidad original, para poder combinar macroporosidad para la oxigenación del hueso y mesoporosidad para la carga y liberación controlada de medicamentos. De esta manera, biocerámicas con diversos tamaños de poros, dentro de los intervalos discutidos, y con porosidad interconectada, son adecuados para la construcción de andamios con aplicación en ingeniería de tejido óseo, como veremos más adelante.

MÉTODOS DE CONFORMADO



Hoy en día existen varios métodos de conformado que permiten obtener piezas cerámicas porosas a temperatura ambiente. Además, trabajando en estas condiciones es posible incluir biomoléculas para tratar diferentes enfermedades, o para mejorar el tratamiento de diversas patologías óseas.

Un método muy apropiado y útil para producir andamios tridimensionales porosos a temperatura ambiente es el de prototipado rápido por impresión. Este método permite, utilizando información previa mediante tomografía de los tejidos a reemplazar, y diseñando con un ordenador como debe ser el andamio a utilizar en ingeniería de tejidos, fabricarlos a medida del paciente, esto es, para cada situación individual de reparación ósea. Como materiales de partida se utilizan biocerámicas biocompatibles y biodegradables. Con ellos, se fabrica una pasta que se carga en un dispositivo específico y moldea según un diseño predeterminado.

En la utilización de matrices para la ingeniería de tejido óseo, se ha prestado especial atención al desarrollo de biocerámicas híbridas orgánico-inorgánicas resultantes de una interacción fuerte de agentes osteoinductivos, tales como péptidos, hormonas y factores de crecimiento a la superficie del andamio, a través de enlaces covalentes. Estos agentes osteoinductivos actuarán como señales para atraer a las células óseas. Dado que los andamios están diseñados para regeneración ósea, deberían tener una porosidad adecuada para poder alojar en su interior a las células formadoras de hueso, que deberán a su vez entrar, adherirse, proliferar y crecer y finalmente, permitir la vascularización tras la implantación.

Nuevos sistemas de liberación de fármacos para el tratamiento local de las enfermedades óseas, tales como la infección, la osteoporosis, el cáncer de hueso, etc., representan opciones adicionales como veremos a continuación.

Los sistemas de liberación controlada implican el desarrollo de matrices que permitan interacciones débiles con los *fármacos* a cargar para posteriormente poder liberarlos. Estrategias de síntesis química que permitan funcionalizar las paredes del andamio con diferentes grupos orgánicos capaces de interactuar con los grupos químicos de las moléculas de fármaco a cargar, son imprescindibles para lograr buenos resultados.

A raíz de estos planteamientos, es posible lograr un mayor control sobre la carga de los *fármacos* y los procesos de su liberación controlada como veremos más adelante.

TERAPIAS AVANZADAS

El enorme avance que ha experimentado la medicina durante la segunda mitad del siglo XX no habría sido posible sin el descubrimiento y utilización de nuevas y avanzadas tecnologías que han permitido llegar a diagnósticos y soluciones para poder resolver problemas médicos antes impensables.

La concepción, el diseño, la fabricación, la evaluación, la certificación, la comercialización, la instalación, el mantenimiento, la calibración, la reparación, la modificación y sobre todo, el adiestramiento en el uso de equipos e instrumentos médicos y en las tecnologías relacionadas con el tratamiento y diagnóstico por imagen, la implantología, la sustitución, la reparación y la regeneración tisular así como las nuevas técnicas de diagnóstico y terapias basadas en nanotecnologías se encuentran en un momento de crecimiento y expansión.

La ingeniería biomédica entendida en su sentido más amplio, es una herramienta esencial de la medicina moderna.

El reciente progreso científico de la *biotecnología celular y molecular* ha conducido al desarrollo de terapias avanzadas. Este campo emergente de la biomedicina ofrece nuevas oportunidades para el tratamiento o prevención de enfermedades del hombre.

Las terapias avanzadas, incluyen campos tales como la **ingeniería de tejidos**, la **terapia celular** y la **terapia génica**, que a su vez interaccionan entre sí. Y estos campos, todavía muy nuevos tanto en su desarrollo científico como en la legislación que debe regularlas, plantean muchos interrogantes.

Producto sanitario, medicamento biológico o medicamento químico son temas a imbricar dentro de estos campos donde todavía, hay muchísimo por hacer, y algo por rectificar.

Los productos de terapias avanzadas se pueden utilizar o administrar para restaurar, corregir o modificar funciones fisiológicas ejerciendo fundamentalmente una acción farmacológica, inmunológica o metabólica.

Todo esto es muy nuevo, lo que implica la necesidad de establecer reglas para asegurar que todo funcione.

La complejidad y la especificidad técnica de los productos necesarios implicados en estas terapias deben asegurar su movimiento libre en la comunidad europea y la operatividad en el mercado del sector biotecnológico. Por tanto, con el fin de salvaguardar la salud pública, son absolutamente necesarias reglas que rijan la producción de los productos utilizados en terapias avanzadas, su distribución y su utilización.

Existen una serie de requerimientos básicos regulatorios que debe cumplir un medicamento de terapia avanzada potencialmente transferible a la industria, y que consecuentemente llevará esos productos al mercado.

Hoy en día, todavía falta mucho trabajo por hacer en cuanto a las condiciones regulatorias de estos productos de terapias avanzadas. En efecto, existen claras diferencias entre un fármaco clásico y los productos de terapias avanzadas, que hacen necesario abordar los problemas que van surgiendo desde diferentes perspectivas tales como las agencias reguladoras, las empresas y los grupos de investigación básicos y clínicos.

Los incentivos al desarrollo de fármacos clásicos, contemplan la protección del mercado, la asesoría científica, la reducción de tasas y la promoción a la investigación, pero en terapias avanzadas todavía se está elaborando el procedimiento a seguir. Dentro del marco legal, desde 2001, donde no se citan las terapias avanzadas, se han sucedido numerosas directivas. En 2003, se recogen y definen por primera vez los requerimientos para medicamentos de terapias avanzadas donde se incluye la terapia génica y la terapia celular somática. Y es en 2007 cuando el reglamento 1345/2007 introduce la ingeniería de tejidos en las terapias avanzadas. En este terreno, la investigación va avanzando por un largo túnel en el que al final se vislumbra una gran luz. Pero en el camino se va avanzando y retrocediendo, consiguiendo logros y rectificando y replanteando. Baste citar que hace poco

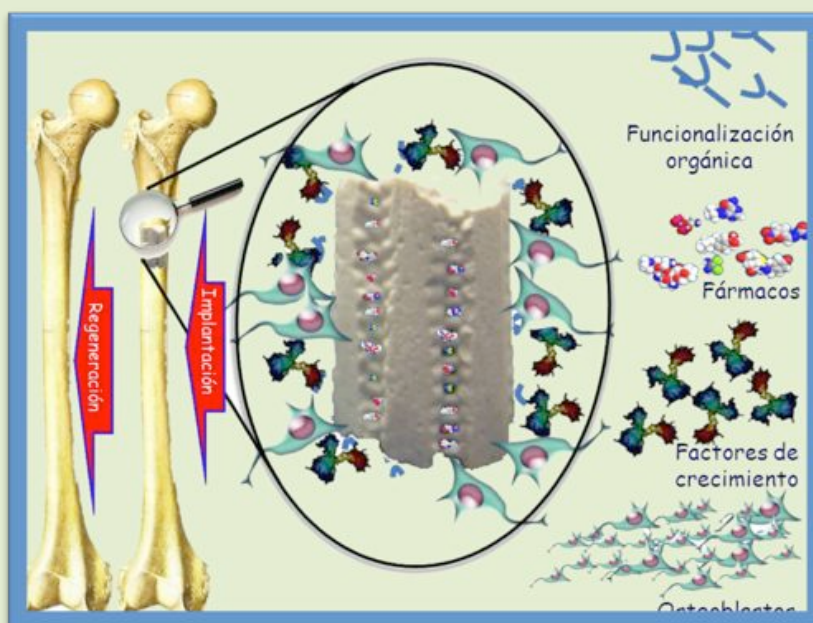
no se dudaba que las células eran las responsables de la regeneración de los tejidos. Sin embargo, actualmente se empiezan a alzar voces de que tan importante es la acción de los factores producidos por las propias células como su respuesta a causas endógenas o exógenas, para estimular la regeneración tisular.

Todavía estamos en el camino y sería bueno disponer de protocolos que recogieran las equivocaciones para ayudarnos a avanzar más rápido y seguro de forma similar a lo que en algunos países se hace con la retirada de implantes para su registro, examen patológico y pruebas que permitan entender su fallo cuando lo ha habido. Pero en el caso de las nuevas terapias, sin esperar al final, ya durante el camino, se pueden recoger muchas evidencias que pueden conducir a replantear la investigación.

La Ciencia debe plantear problemas y dar respuestas, y no hacer simplemente pruebas que no permitan entender el por qué de los resultados, que pueden estar sometidos a infinidad de variables no reproducibles.

Hasta que no se entiende el por qué no se avanza.

INGENIERÍA DE TEJIDOS



De acuerdo con la definición propuesta por Langer y Vacanti *la ingeniería del tejidos* se puede definir como un nuevo campo interdisciplinar que trata de abordar las necesidades de los tejidos humanos utilizando principios de la biología y la ingeniería para el desarrollo de sustitutos que restauren y mantengan la función de los mismos.

El término "ingeniería de tejidos" fue acuñado oficialmente en un taller de la National Science Foundation en 1988, abarcando principios y métodos de las ciencias de la vida y de la ingeniería para comprender las relaciones estructura-función en los tejidos normales y patológicos de mamíferos y el desarrollo de posibles sustitutos biológicos para su restauración, mantenimiento o mejor función tisular".

Ante un hecho evidente, como es el aumento de la esperanza de vida, nos encontramos con otro hecho incuestionable, que no es otro que nuestros órganos y tejidos están programados para una duración limitada. Más aún, por desgracia en muchas ocasiones se producen accidentes que deterioran nuestro organismo. Poder disponer de piezas de recambio para nuestro cuerpo, sin duda sería una alternativa deseable para alcanzar una buena calidad de vida mientras ésta nos acompañe. Dicho en otras palabras, hacia donde se va es a llegar a disponer de una *fábrica de repuestos* para el cuerpo humano.

Langer y Vacanti empezaron esta imaginativa aventura hace unos 20 años y ya se están diseñando tejidos y órganos artificiales mediante la combinación de polímeros, nanofibras y células, incluidas células madre. De esta forma, se ha creado piel humana destinada a quemados, médula espinal para combatir la parálisis o cartílagos y huesos artificiales para problemas traumatológicos, y se está intentando la creación de un corazón artificial. Para estos desarrollos, se construyen pequeños andamios que sirven para definir la forma del órgano a reemplazar. Se cubren con una capa de células a las que se hacen crecer de tal forma que lleguen a colonizar la estructura completa, y crezcan en ella hasta llegar a convertirse en un nuevo órgano funcional. Simultáneamente, el andamio se debe ir disolviendo por sí mismo, dado que se construye con materiales biodegradables. La clave del éxito en la ingeniería de

tejidos es que las células se encuentren en un ambiente ideal de temperatura y nutrición para que se multipliquen, proliferen y se adhieran sobre el sustrato. De hecho, hay que *engañarlas* para que piensen que se están reproduciendo dentro del cuerpo y no en el laboratorio. En la actualidad, este trabajo se está llevando a cabo con células madre o blastocitos, que al menos potencialmente podrían llegar a generar cualquier tipo de tejido.

El reto de la ingeniería de tejidos es imitar lo que sucede en la Naturaleza. *In vitro* se están logrando avances en el diseño de prácticamente todos los tejidos y órganos del cuerpo, tales como creación de tejido hepático, de nervios, de riñones, de intestino, de páncreas e incluso de músculos y válvulas del corazón.

En el ámbito de los tejidos conectivos, el trabajo ha sido constante en todo el mundo, durante muchos años, en ingeniería de tendones, ligamentos, huesos y cartílagos.

Uno de los métodos más empleados, destinados a la creación de nuevo tejido, implica un proceso inicial de regeneración *in vitro*, sumergiendo el andamio en un cultivo celular adecuado en presencia de sustancias inductoras de tejido, como son ciertos péptidos, hormonas y factores de crecimiento. Una vez crecido el nuevo tejido *in vitro*, el andamio se implanta en el paciente.

Los fundamentos de la ingeniería del tejido óseo intentan replicar los procesos biológicos de desarrollo embrionario de aparato locomotor y de reparación de fracturas.

En ambos procesos, las células mesenquimales indiferenciadas se regulan por proteínas específicas y se transforman en hueso. Estas moléculas se encuentran en el componente orgánico de la matriz ósea, dentro del grupo de las proteínas no colagénicas, y conocidas como factores bioquímicos locales o proteínas morfogenéticas o también como factores de crecimiento.

Las células madre son células indiferenciadas que se caracterizan por su capacidad de autorenovación y diferenciación en estirpes celulares maduras. Como tipos de células madre podemos distinguir a las *embrionarias*, que proceden de la masa celular interna del blastocito y pueden diferenciarse en células de las tres capas germinales, esto es, ectodermo, mesodermo y

endodermo y las *somáticas* o del adulto que tienen su capacidad de diferenciación restringida a las células de la capa embrionaria de la que proceden y son responsables de la reparación de ese tejido a lo largo de toda la vida del organismo vivo, por lo que se conocen como unidades de generación tisular.

En términos generales, la ingeniería tisular tiene como objetivo fabricar tejidos u órganos similares a los tejidos u órganos originales de un paciente que, dañados o enfermos, deben ser sustituidos. Esto puede hacerse con la ayuda de células y matrices que actúen como soporte para la adhesión celular y como vehículos de moléculas biológicamente activas.

Si se trata de tejido óseo, el objetivo es reparar pérdidas de masa ósea utilizando sistemas que permitan reconstruir un hueso natural sin necesidad de recurrir a la extracción de un injerto óseo autólogo. En efecto, los injertos óseos y en particular los esponjosos autólogos están considerados como el patrón de oro para obtener una auténtica reconstrucción ósea. Pero el procedimiento o la técnica de obtención de ese injerto, patrón de oro, presenta serias desventajas relacionadas con la morbilidad que se produce inexorablemente en el paciente, tales como cicatrices dolorosas, hematomas, infecciones locales, hernias musculares, fracturas de stress, etc.

De ahí el avance que representa la ingeniería de tejidos.

TERAPIA CELULAR

Desde el punto de vista terapéutico se plantean estrategias para incrementar el número y función de las células madre endógenas, o alternativamente, trasplantar células con capacidad regenerativa o reparadora de los tejidos dañados.

Todavía hoy en día no se conoce a ciencia cierta qué tipo de células madre son las más adecuadas para la terapia regenerativa, ya que son varios los parámetros a considerar tales como el número de células necesarias para cada tejido, que lógicamente deberían variar en función de la enfermedad.

Parece razonable pensar que será necesario emplear estrategias combinadas para lograr una terapia regenerativa positiva.

Las células madre de adulto también denominadas somáticas, particularmente las derivadas de médula ósea, no representan problemas éticos, son fácilmente accesibles, son seguras y su uso autólogo no genera rechazo.

Las células madre mesenquimales también denominadas células madre estromales, o células multipotentes mesenquimales estromales, confirman un subgrupo de células no hematopoyéticas, responsables de mantener el micro medioambiente de la célula ósea. Representan el 0,01-0,001 % de la población medular, pero su capacidad de proliferación es altísima y pueden diferenciarse en células de la línea mesenquimal.

La Sociedad Internacional de Terapia Celular ha definido unos criterios mínimos para organizar las células madres mesenquimales, pero pese a todo ello, todavía no está claro si estas células residen en la médula ósea como células adherentes de morfología fibroblástica o son células redondeadas no adherentes, ni si actúan como una célula madre común a múltiples líneas o si son una fuente imparable de células madre adultas que emigran a los tejidos para participar en su homeostasis y regeneración.

Las células madre mesenquimales tienen un elevado potencial de aplicación clínica en enfermedades con un mecanismo patogénico inflamatorio, autoinmune o isquémico. La capacidad de las células madre mesenquimales para diferenciarse en hueso o en cartílago ha estimulado su utilización en aplicaciones destinadas a reparar tejidos o como base en la ingeniería tisular. A su vez, las células madre mesenquimales se pueden modificar *in vitro*, bien sea alterando sus proteínas de superficie para dirigir su tráfico *in vivo* a los puntos de acción deseados, o modificando su genoma, integrando genes de interés para terapia génica. Alternativamente, las células madre mesenquimales pueden modificarse genéticamente para producir citocinas y otras moléculas antitumorales, de tal forma que puedan servir de vehículo para liberación intratumoral de fármacos, dada su capacidad para integrarse en el estroma de tumores sólidos.

La terapia celular constituye, por tanto, una nueva estrategia de tratamiento que podrá llegar a modificar favorablemente el curso natural de enfermedades que actualmente no disponen de terapia satisfactoria. Esto ha hecho generar enormes expectativas, pese a que todavía es sólo una aproximación experimental. Para que estas expectativas lleguen a ser una realidad, es absolutamente imprescindible un esfuerzo coordinado entre científicos básicos, clínicos, la industria y las agencia reguladoras, que permitan llegar a un mayor conocimiento de la biología y propiedades de las células madre, así como de los mecanismos con los que actúa, especialmente que su desarrollo clínico se realice en el contexto de ensayos contrastados que cumplan con los requisitos de seguridad y eficacia homologados por los estándares internacionales.

Los recientes avances de la biología celular y molecular relacionados con el mecanismo de reparación y regeneración ósea unidos a los conocimientos que se han ido adquiriendo a lo largo de los últimos 50 años sobre biomateriales han propiciado, como disciplina emergente, a la *ingeniería de tejidos*.

La terapia celular está basada en la utilización de células madre mesenquimales adultas obtenidas de la médula ósea autóloga. Esta terapia va dirigida entre otras, a aplicaciones para reparar tejido óseo en los casos de necrosis y fracasos en la consolidación de fracturas óseas. El mecanismo de acción aúna una acción local junto a la liberación de señales moleculares con acción a través del reclutamiento y activación de células madre mesenquimales adultas. Por tanto, la siembra de estas células sobre matrices fabricadas con *biomateriales*, tanto naturales como sintéticos, es una ruta actualmente abordada por muchos investigadores. Su efectividad se ve comprometida por la adhesión, proliferación y producción de matriz extracelular en el área donde se implanta.

TERAPIA GÉNICA

La terapia génica se puede definir como el tratamiento de enfermedades genéticas mediante la transferencia de material terapéutico genético, tal como ADN o ARN, a un grupo de células de un tejido u órgano.

Se está desarrollado como terapia alternativa o complementaria para el tratamiento del cáncer y de otras enfermedades, tales como las cardiovasculares y neurodegenerativas.

Hay muchas enfermedades de origen genético, entre las que se encuentran algunas enfermedades hereditarias.

Una línea de investigación muy prometedora es la terapia génica. Consiste en la introducción de un gen que en el genoma de un individuo está ausente o es defectuoso, con el fin de eliminar los síntomas de la enfermedad que origina.

Se están ensayando sistemas de liberación inteligentes capaces de transportar material genético o ácidos nucleicos a diferentes células del cuerpo. Los métodos de transfección génica se pueden replicar de los de liberación de fármacos. En efecto, cuando se combinan nanopartículas magnéticas con los vectores de genes es posible aplicar los mismos principios de la administración de fármacos magnéticamente dirigidos hacia una diana a los métodos de liberación de genes.

Las alternativas virales y no virales de esta tecnología las propusieron Scherer y su equipo, que fueron los que acuñaron el término magnetofection. Esta técnica consiste en la asociación de nanopartículas superparamagnéticas de óxido de hierro con moléculas capaces de interactuar con fragmentos de ADN. El acoplamiento de material genético a las nanopartículas magnéticas produce el vector magnético, que se dirige hacia las células a través de un gradiente de campo magnético. Esta técnica mejora la absorción y la expresión de ADN ya que la transfección en células se incrementa por acción de un campo magnético externo. El resultado se debe a una reducción del tiempo en la llegada del gen y a una mayor eficacia del vector de ADN.

La incorporación de material genético en el genoma humano es un proceso que requiere la entrada de ácidos nucleicos en el núcleo de la célula. Otra alternativa, consiste en la interferencia de ARN, un mecanismo de acción en el que secuencias de siRNA se unen al ARN mensajero iniciando su degradación y conduciendo así al silenciamiento génico. En este caso, generalmente, no se requiere la liberación de genes en el núcleo celular.

Por otra parte, en el ámbito de la biotecnología, la transfección genética realizada *in vitro* abre enormes posibilidades a la reprogramación del ADN de las bacterias y las células eucariotas.

EPÍLOGO

*“La mayoría de las ideas
fundamentales de la ciencia
son esencialmente sencillas y,
por regla general pueden expresarse
en un lenguaje comprensible para todos”*
Albert Einstein

Hemos visto:

- ✓ Como la nanotecnología se está desarrollando de forma acelerada e incesante hacia la prevención y tratamiento de enfermedades infecciosas y agresivas que no se pueden tratar con éxito con las técnicas convencionales.
- ✓ Como los avances incesantes en la preparación de nanosistemas con aplicaciones en el campo de la medicina han dado lugar a nuevos retos en el diseño de materiales inteligentes capaces de responder a las exigencias clínicas.
- ✓ Como se diseñan nanoestructuras para mejorar la administración de fármacos.
- ✓ Como se pueden evitar efectos secundarios no deseados durante la administración de fármacos citotóxicos.
- ✓ Como se pueden diseñar nanopartículas como elementos de dispositivos destinados a lograr una liberación de fármacos altamente tóxicos, de forma que se dirijan directamente hacia los tumores, y de esta forma se consigan emplear dosis adecuadas, mínimas con respecto a las empleadas en quimioterapia, que garanticen la muerte de las células tumorales sin afectar a las sanas.
- ✓ Como diseñar dispositivos y técnicas para lograr imágenes del tejido tumoral.
- ✓ Como fabricar, cuando sea necesario, piezas de repuesto para nuestro cuerpo utilizando la ingeniería de tejidos y la terapia celular.

Y ante tanto avance, cabe preguntarse:

¿Hasta dónde? ¿Dónde está la trampa? ¿Qué ocurre con los equilibrios dentro de nuestro organismo?

Como ustedes saben, soy química, por lo que la plaza a la que opté dentro de esta Institución pertenece al campo de ciencias afines. La disciplina a la que dedico mi actividad profesional me ha enseñado el sutil y necesario juego de los equilibrios. El equilibrio es necesario en cualquier reacción química, marca el buen funcionamiento, el adecuado rendimiento. Desplazar el equilibrio químico conduce inexorablemente a alteraciones.

Y no solo en química tiene consecuencias abandonar el equilibrio...

Volvamos a nuestros tres actores, *fármacos*, *nanomedicina* y *biomateriales*. Sin duda, su introducción en nuestros organismos afectará no solo a varios, sino a muchos de sus equilibrios. Pero por fortuna, se pueden controlar o al menos contrarrestar. Bien es verdad que cada vez vamos complicando más los sistemas.

Pero pasemos a otro equilibrio, el que se establece como consecuencia del paso de los años entre todos los constituyentes de nuestros cuerpos. Todos los materiales, también los naturales, tienen fecha de caducidad. Van envejeciendo, y lo hacen al unísono.

El entramado de equilibrios es estable, pero también muy vulnerable.

Hoy en día, se pueden sustituir muchas partes de nuestro cuerpo con bastante tasa de éxito, pero otras están solo en vías de investigación. Existen soluciones para reparar huesos, dientes y otros muchos tejidos; se están desarrollando órganos mediante ingeniería de tejidos, pero todavía solo está en la mente de los investigadores como resolver problemas del cerebro y del sistema neurológico.

Todo esto trae consecuencias que nuestra sociedad necesita resolver. Ante una población cada vez más envejecida como consecuencia del aumento de la expectativa de vida se hace necesario implementar la investigación en aquellos campos que todavía no aportan soluciones para llevar al unísono la reparación integral del cuerpo humano.

Para terminar, me gustaría recordar algo que he utilizado mucho a lo largo de mi vida, la trilogía esencial de un profesor universitario, perfectamente

explicitado en el pórtico de la Universidad de Hamburgo: “*Die Forschung, die lebre, die Bildung*”, **Investigar, enseñar y formar**.

Me gustaría haber sido capaz de proporcionar a mi entorno las herramientas adecuadas para seguir esta pauta, y que este “*acorde triple*” esté tan presente en nuestro quehacer diario como destacaba el genial Mozart en su maravilloso mundo encantado de “*La Flauta Mágica*”, en la que mostraba *tres mujeres mágicas* -tres hadas- *tres muchachos*, *tres instrumentos mágicos*, ensalzaba *tres cualidades notables de Tamino* –virtud, discreción y caridad– y, por último, le hacía pasar *tres pruebas*. Las trilogías tienen algo de mágico, de espiritual.

Este discurso, se basa también en una trilogía, **fármacos, nanomedicina, y biomateriales**. Es responsabilidad de los científicos manejarlos tan melodiosamente como lo hizo Mozart.

Siguiendo con las trilogías, déjenme volver a insistir que la de *Investigar, enseñar y formar* se quedaría huérfana si no se contemplara desde la búsqueda de la calidad científica.

Yo me comprometo a seguir intentándolo en mi vida, y ahora, gracias a su magnificencia, desde esta docta Institución.

Y déjenme terminar con una frase de MARIE CURIE en el centenario de la concesión del premio nobel de QUIMICA que recibió en el año 1911:

**“Aunque solos no podamos hacer mucho,
cada uno,
tal vez consiga atrapar un destello de saber,
que, aunque modesto e insuficiente,
desvele el sueño del hombre por alcanzar la verdad.
A través de esas pequeñas luces en nuestras tinieblas
es por donde veremos, poco a poco,
los tenues perfiles de ese gran proyecto que da forma al universo”**

He dicho.

BIBLIOGRAFÍA

*“Si he conseguido ver más lejos,
es porque me he aupado en hombros de gigantes”*
Isaac Newton

1. Arcos, D., Rodríguez-Carvajal, J., Vallet-Regí, M., *Chem. Mater.* 2004, 16, 2300.
2. Arcos, D., Vallet-Regí, M., *Acta Biomater* 2010, 6, 2874.
3. Astruc, D., Boisselier, E., Ornelas C., *Chem. Rev.* 2010, 110, 1857.
4. Baeza, A., Izquierdo-Barba, I., Vallet-Regí, M., *Acta Biomater.*, 2010, 6, 743.
5. Balas, F., Manzano, M., Colilla, M., Vallet-Regí, M., *Acta Biomater.* 2008, 4, 514.
6. Balas, F., Manzano, M., Horcajada, P., Vallet-Regí M., *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 8116.
7. Bardhan, R., Chen, W.X., Pérez-Torres, C., Bartels, M., Huschka, R.M., Zhao, L.L., Morosan, E., Pautler, R.G., Joshi, A., Halas, N.J., *Adv. Funct. Mater.* 2009, 19, 3901.
8. Bawa, R. *Current Drug Deliver.* 2011, 8, 227.
9. Chen, M., Zhang, D.G., Wei, D., Stueber, O., Taratula, T., Minko, H.X., He, *Small* 2009, 5, 2673.
10. Climent, E., Martínez-Máñez, R., Sancenón, F., Marcos, M.D., Soto, J., Maquieira, A., Amorós, P. *Angew. Chem.-Int. Ed.* 2010, 49, 7281.
11. Colilla, M., Salinas, A.J., Vallet-Regí, M. *Chem. Mater.* 2006, 18, 5676.
12. Colilla, M., Izquierdo, I., Sánchez, S., Fierro, J.L.G., Hueso, J.L., Vallet-Regí, M. *Chem. Mater.* 2010, 22, 6459.
13. Colilla, M., Izquierdo, I., Vallet-Regí, M., *Expert Opin. Ther. Patents* 2008, 18, 639.
14. Colilla, M., Manzano, M., Izquierdo-Barba, I., Vallet-Regí, M., Boissière, C., Sánchez, C. *Chem. Mater.* 2010, 22, 1821.
15. Colilla, M., Manzano, M., Vallet-Regí, M. in *Clinical Nanomedicine: From Bench to Bedside*, *Int. J. Nanomedicine* 2008, 3, 403.
16. Colilla M., González B., Vallet-Regí M. Designing smart nanodevices for clinical nanomedicine. by Pan Stanford Publishing Pte Ltd, 2011 (en prensa).
17. Cotí, K. K., Belowich, M. E., Liong, M., Ambrogio, M. W., Lau, Y. A., Khatib, H. A., Zink, J. I., Khashab, N. M., Stoddart, J. F. *Nanoscale* 2009, 1, 16.
18. Dobson, J. *Gene Ther.* 2006, 13, 283.
19. Dorozhkin, S.V. *Biomaterials* 2010, 31, 1465.
20. Duncan, R. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2003, 2, 347.
21. El Bayoumil, T., Torchilin, V. P. *Clin. Cancer. Res.* 2009, 15, 1973.
22. Falk, M.H., Issels, R. D. *Int. J. Hyperthermia* 2001, 17, 1.
23. Farokhzad, O.C., Langer, R. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2006, 58, 1456.
24. Ferrari, M. *Nat. Rev. Cancer* 2005, 5, 161.

25. Ferris, D., Zhao, Y.L., Khashab, N.M., Khatib, H.A., Stoddart, J.F., Zink, J.I. *J. Am. Chem. Soc.* 2009, *131*, 1686.
26. Gan, Q., Lu, X., Yan, Y., Qian, J., Zhou, H., Lu, X., Shi, J., Liu, C. *Biomaterials* 2011, *32*, 1932.
27. García, A., Cicuéndez, M., Izquierdo-Barba, I., Arcos, D., Vallet-Regí, M. *Chem. Mater.* 2009, *21*, 5474.
28. García, A., Colilla, M., Izquierdo-Barba, I., Vallet-Regí, M. *Chem. Mater.* 2009, *21*, 4135.
29. Gaspar, R., Duncan, R. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2009, *61*, 1220.
30. González, B., Ruiz-Hernández, E., Feito, M. J., López de Laorden, C., Arcos, D., Ramírez-Santillán, C., Matesanz, C., Portolés, M. T., Vallet-Regí, M. *J. Mater. Chem.* 2011, *21*, 4598.
31. González, B., Colilla, M., Vallet-Regí, M. *Chem. Mater.* 2008, *20*, 4826.
32. Hsiao, J. K., Tsai, C. P., Cheng, T. H., Hung, Y., Yao, M., Liu, H. M., Mou, C. Y., Yang, C. S., Chen, Y. C., Huang, D.M. *Small* 2008, *4*, 1445.
33. Huang, C.C., Li, Z., Lin, J., Yang, D., Gao, G., Xu, C., Bao, L., Zhang, C., Wang, K., Song, H., Hu, H., Cui, D. *Biomaterials* 2011, *32*, 3447.
34. Hudson, S., Cooney, J., Magner, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2008, *47*, 8582.
35. Hudson, S. P., Padera, R. F., Langer, R., Kohane, D. S. *Biomaterials* 2008, *29*, 4045.
36. Hussain, S.M., Braydich-Stolle, L.K., Schrand, A.M., Murdock, R.C., Yu, K.O., Mattie, D.M., Schlager, J.J., Terrones, M. *Adv. Mater.* 2009, *21*, 1549.
37. Huth, S., Lausier, J., Gersting, S.W., Rudolph, C., Plank, C., Welsch, U., Rosenecker, J. *J. Gene Med.* 2004, *6*, 923.
38. Hutmacher, D.W., Schantz, J.T., Lam, C.X.F., Tan, K.C., Lim, T.C. *J. Tissue Engin. Regen. Med.* 2007, *1*, 245.
39. Izquierdo-Barba, I., Sánchez-Salcedo, S., Colilla, M., Feito, M.J., Ramírez, C. Portolés, M.T., Vallet-Regí, M. *Acta Biomater.* 2011, *7*, 2977.
40. Izquierdo-Barba, I., Arcos, D., Sakamoto, Y., Terasaki, O., López-Noriega, A., Vallet-Regí, M. *Chem. Mater* 2008, *20*, 3191.
41. James, W.D., Hirsch, L.R., West, J.L., O'Neal, P.D., Payne, J.D. *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 2007, *271*, 455.
42. Johannsen, M., Gneveckow, U., Taymoorian, K., Thiesen, B., Waldofner, N., Scholz, R., Jung, K., Jordan, A., Wust, P., Loening, S.A. *Int. J. Hyperthermia* 2007, *23*, 315.
43. Kohane, D.S., Langer, R. *Chem. Sci* 2010, *1*, 441.
44. Lammers, T., Subr, V., Ulbrich, K., Peschke, P., Huber, P.E., Hennink, W.E., Storm, G., Kiessling, F. *Nanomedicine* 2010, *5*, 1501.
45. Lammers, T., Subr, V., Ulbrich, K., Hennink, W.E., Storm, G., Kiessling, F. *Nano Today* 2010, *5*, 197.
46. Langer, R., Vacanti, J.P. *Science* 1993, *260*, 920.
47. Langer, R. *Nature* 1998, *392*, 5.
48. Langer, R. *Science* 1990, *249*, 1527.
49. Lee, C.H., Cheng, S.H., Huang, I.P., Souris, J.S., Yang, C.S., Mou, C.Y., Lo, L.W. *Angew. Chem.-Int. Ed.* 2010, *49*, 8214.

50. Liong, M., Lu, J., Kovochich, M., Xia, T., Ruehm, S. G., Nel, A. E., Tamanoi, F., Zink, J. I. *Acs Nano* 2008, 2, 889.
51. Liu, H.M., Wu, S. H., Lu, C. W., Yao, M., Hsiao, J.K., Hung, Y., Lin, Y.S., Mou, C.Y., Yang, C.S., Huang, D.M., Chen, Y.C. *Small* 2008, 4, 619.
52. Maier-Hauff, K., Rothe, R., Scholz, R., Gneveckow, U., Wust, P., Thiesen, B., Feussner, A., von Deimling, A., Waldoefner, N., Felix, R., Jordan, A. *J. Neurooncol.* 2007, 81, 53.
53. Manjappa, A.S., Chaudhari, K.R., Venkataraju, M.P., Dantuluri, P., Nanda, B., Sidda, C., Sawant, K.K., Murthy, R.S.R. *J. Control. Release* 2010, 150, 2.
54. Manzano, M., Colilla, M., Vallet-Regí, M. *Expert Opin. Drug Deliv* 2009, 6, 1383.
55. Manzano, M., Vallet-Regí, M. *J. Mater. Chem* 2010, 20, 5593.
56. Minelli, C., Lowe, S.B., Stevens, M.M. *Small* 2010, 6, 2336.
57. Mitragotri, S., Lahann, J. *Nat. Mater.* 2009, 8, 15.
58. Mizoshita, T. Tani, S. Inagaki, *Chem. Soc. Rev.* 2011, 40, 789.
59. Moon, S.D., Ohguri, T., Imada, H., Yahara, K., Yamaguchi, S., Hanagiri, T., Yasumoto, K., Yatera, K., Mukae, H., Terashima, H., Korogi, Y. *Lung Cancer* 2011, 71, 338.
60. Muthu, D.V.S., Singh, S. *Nanomedicine* 2009, 4, 105.
61. Mykhaylyk, O., Antequera, Y. S., Vlaskou, D., Plank, C. *Nat. Protoc.* 2007, 2, 2391.
62. Na, H.B., Song, I.C., Hyeon, T. *Adv. Mater.* 2009, 21, 2133.
63. Nakamura, T., Tamura, A., Murotani, H., Oishi, M., Jinji, Y., Matsuishi, K., Nagasaki, Y. *Nanoscale* 2010, 2, 739.
64. Pan, B.F., Cui, D.X., Sheng, Y., Ozkan, C.G., Gao, F., He, R., Li, Q., Xu, P., Huang, T. *Cancer Res.* 2007, 67, 8156.
65. Panchapakesan, B., Wickstrom, E. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2007, 16, 293.
66. Park, J.H., Gu, L., von Maltzahn, G., Ruoslahti, E., Bhatia, S.N., Sailor, M.J. *Nat. Mater.* 2009, 8, 331.
67. Peppas, N.A., Langer, R. *Science*, 1994, 263, 1715.
68. Place, E.S., Evans, N.D., Stevens, M.M. *Nat. Mater.* 2009, 8, 457.
69. Quintero, F., Pou, J., Comesana, R., Lusquinos, F., Riveiro, A., Mann, A.B., Hill, R.G., Wu, Z.Y., Jones, J.R. *Adv. Funct. Mater.* 2009, 19, 3084.
70. Rosenholm, J.M., Meinander, A., Peuhu, E., Niemi, R., Eriksson, J.E., Sahlgren, C. Lindén, M. *ACS Nano* 2009, 3, 197.
71. Ruiz-Hernández, E., Baeza, A., Vallet-Regí, M. *ACS Nano* 2011, 5, 1259.
72. Ruiz-Hernández, E., López-Noriega, A., Arcos, D., Izquierdo-Barba, I., Terasaki, O., Vallet-Regí, M. *Chem. Mater.* 2007, 19, 3455.
73. Sharma, A., Chen, C.J. *J. Nanopart. Res.* 2009, 11, 671.
74. Shi, J., Votruba, A.R., Farokhzad, O.C., Langer, R. *Nano Lett.* 2010, 10, 3223.
75. Shim, S.Y., Lim, D.K., Nam, J.M. *Nanomedicine* 2008, 3, 215.
76. Suh, W.H., Suh, Y.H., Stucky, G.D. *Nano Today* 2009, 4, 27.
77. Trejo, C., Lozano, D., Manzano, M., Doadrio, J.C., Salinas, A.J., Dapía, S., Gómez-Barrena, E., Vallet-Regí, M., García-Honduvilla, N., Buján, J., Esbrit, P., *Biomaterials* 2010, 31, 8564.
78. Tsai, H.C., Chang, W. H., Lo, C. L., Tsai, C. H., Chang, C.H., Ou, T.W., Yen, T.C., Hsiue, G.H. *Biomaterials* 2010, 31, 2293.

79. Tsigkou, O., Jones, J.R., Polak, J.M., Stevens, M.M. *Biomaterials* 2009, 30, 3542.
80. Vallet-Regí, M., Salinas, A.J. *Bone Repair Biomaterials*, (Ed: J. Planell), Woodhead Publishing Limited, U.K., 2009.
81. Vallet-Regí, M, Ragel, C.V., Salinas, A.J. *Eur. J. Inorg. Chem* 2003, 1029.
82. Vallet-Regí, M., Arcos, D., in *Biomimetic Nanoceramics in Clinical Use: From Materials to Applications*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2008.
83. Vallet-Regí M., Balas F., Arcos D., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 7548.
84. Vallet-Regí M., Balas F., Colilla M., Manzano M. *Prog. Solid State Chem.* 2008, 36, 163.
85. Vallet-Regí, M. *J. Intern. Med* 2010, 267, 22.
86. Vallet-Regí, M., Colilla, M., González, B. *Chem. Soc. Rev.* 2011, 70, 596.
87. Vallet-Regí, M., Colilla, M., Izquierdo-Barba, I. *J. Biomed. Nanotechnol.* 2008, 4, 1.
88. Vallet-Regí, M., *C. R. Chimie* 2010, 13, 174.
89. Vallet-Regí, M., *Chem. Eur. J* 2006, 12, 5934.
90. Vallet-Regí, M., E.Ruiz-Hernandez, Adv.Mater, doi: 10.1002/adma.201101586 2011.
91. Vallet-Regí M., Ruiz-Hernández E., González B., Baeza A., J. Biomater. Tissue Eng., doi:10.1166/jbt.2011.1006 2011.
92. Vallhov, H., Gabrielsson, S., Stromme, M., Scheynius, A., García-Bennett, A.E. *Nano Lett.* 2007, 7, 3576.
93. Vauthier, C., Tsapis, N., Couvreur, P. *Nanomedicine* 2011, 6, 99.
94. Wijaya, A., Schaffer, S.B., Pallares, I.G., Hamad-Schifferli, K. *ACS Nano* 2009, 3, 80.
95. Williams, D. *Biomaterials* 2009, 30, 5897.
96. Xia, W., Chang, J. *J. Control. Release* 2006, 110, 522.
97. Yoon, T.J., Yu, K.N., Kim, E., Kim, J.S., Kim, B.G., Yun, S. H., Sohn, B. H., H. Cho, M., Lee, J. K., Park, S.B. *Small* 2006, 2, 209.
98. Zhang, P.B., Hong, Z.K., Yu, T., Chen, X.S., Jing, X.B. *Biomaterials* 2009, 30, 58.

CONTESTACIÓN AL DISCURSO

Ha sido un gran honor para mí aceptar el encargo de la Junta de Gobierno de contestar al discurso de ingreso de la Excmá. Sra. D^a María Vallet Regí. Lo hago con inmensa satisfacción y humildad, ya que hoy vengo a rendir culto a la ciencia y también a la amistad -"*Illud amicitiae sanctum et venerabile nomen*" (Ovidio)- en la persona de nuestra nueva académica.

A tan alta representante de la ciencia española se le abren las puertas de la Real Academia Nacional de Farmacia por su bien ganada jerarquía en su campo científico y por sus magnos méritos personales, que después reseñaré.

María Vallet, nació en Las Palmas de Gran Canarias, no diré la fecha ya que no es educado. Además, “nunca ha de fiarse uno de la mujer que le diga su verdadera edad. Una mujer capaz de decir esto, es capaz de decirlo todo”, señalaba Oscar Wilde.

Su padre, Juan Berchmans Vallet de Goytisolo, recientemente fallecido y al que sin duda le hubiese gustado estar aquí, fue Académico de Número de las Reales Academias de Ciencias Morales y Políticas y de Jurisprudencia y Legislación. Notario de Madrid y reconocido autor de numerosas obras de derecho y filosóficas; su guía en la vida fue el amor a la verdad, según el mensaje cristiano: “la verdad os hará libres”.

Cuando la Dra. Vallet le comunicó a su padre que era Académica electa de la RANF, aquél le respondió: “Hija, ya era hora que fueses miembro de una Academia de verdad”. Un recuerdo para él.

Su madre, María Teresa, se sacrificó con infinita paciencia al cuidado y educación de sus 7 hijos. Extraordinario mérito.

Ya sabemos pues, de donde le viene su gen creativo y la paciencia indispensable en la investigación, que le ha llevado a alcanzar uno de los 100 primeros puestos mundiales en un campo tan competitivo y masificado como lo es la ingeniería de materiales. “El genio es el infinito arte de trabajar con paciencia” (según el ensayista británico Thomas Carlyle).

Se quedó viuda muy pronto, apenas con 33 años y sus hijos Ignacio, Álvaro y Natalia, estos dos últimos gemelos, fueron su consuelo y alivio en ese drama familiar. A ellos, también se consagró siguiendo el ejemplo de su madre. Ahora, su gran alegría son sus cinco nietos de los que habla con verdadera pasión de joven abuela. En su despacho guarda con celo una carpeta con sus fotos y va turnando nietos en el salvapantallas de su ordenador. Últimamente le ha tocado a Lucas, no se si ya lo habrá cambiado.

María Vallet es una apasionada de la familia, donde aflora lo mejor del ser humano, pero también lo es del trabajo. Trabajadora infatigable, no deja de asombrar con su capacidad en el esfuerzo; es admirable que después de uno de sus agotadores viajes al extranjero, venga directamente del aeropuerto a su despacho de la Facultad y esté atareada durante horas sin que se le note el cansancio. Sana envidia tengo de ello, pero es que “el éxito es sólo la mitad de bonito cuando no hay nadie que nos envidie”, decía Norman Mailer.

Estamos ante una mujer de gran éxito en su –nuestra- profesión. Es catedrática de química inorgánica en la Facultad de Farmacia de la UCM, conseguida tras brillante oposición, sucediendo al Prof. Antonio Doadrio López. Siempre es difícil sustituir al que es un icono de referencia en el ejercicio de su cargo. María Vallet lo hizo con las cualidades que acabo de describir y sin duda lo ha hecho bien, elevando la investigación en la química inorgánica farmacéutica a un gran nivel, lo que se refleja en el conjunto de la Facultad de Farmacia de la UCM.

Por todo ello, María Vallet es también mi amiga. “Si sientes que todo perdió su sentido, siempre habrá un “te quiero”, siempre habrá un amigo. Un amigo es una persona con la que se puede pensar en voz alta”. (Ralph Waldo Emerson (1803-1882). Poeta y pensador estadounidense).

Comentar su extenso curriculum sería interminable, pero pueden bastar unos datos sintéticos para hacernos una idea: índice IH de 49; 650 publicaciones científicas, en revistas de la categoría de Nature, Chemical Society Reviews, Biomaterials, Journal American Chemical Society, Angewandte Chemie, Acta Crystallographyca, Chemical Materials, ACS nano y otras, todas ellas Q1 en su campo, de las que tiene 11.440 citas; FI global de

1.711; invitada por editores de estas revistas para varias revisiones; autora de 9 patentes; 8 libros de biomateriales y bioinorgánica; 172 conferencias invitadas; 39 trabajos de divulgación científica; 395 comunicaciones en congresos internacionales y 144 en nacionales; ha sido invitada en congresos internacionales para impartir 8 conferencias plenarias, 12 invitadas y 2 feature lectures y en nacionales 6 plenarias y 12 invitadas; Presidenta, Copresidenta y Miembro del Comité Científico Internacional de numerosos Congresos Internacionales y Nacionales; forma parte de numerosos Comités Científicos Editoriales, entre ellos, Journal of Materials Chemistry, Acta Biomaterialia, Bulletin of Materials Science, The Open Inorganic Chemistry Journal, The Open Biomedical Engineering Journal, Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology, Bioceramics Development and Applications y el Journal of Biomaterials and Tissue Engineering. Es o ha sido investigador responsable en numerosos proyectos nacionales e internacionales y coordina redes de excelencia. Todo ello, ha llevado a que desde hace casi 2 décadas sea el primer español –con independencia del sexo- en el ranking de científicos en el Área de Ciencia de Materiales establecido por el ISI Web of Knowledge.

Su investigación, se ha centrado en la obtención y evaluación de sistemas biocerámicos para liberación controlada de especies biotecnológicas y antitumorales e incorporación de especies biológicamente activas (péptidos, factores de crecimiento, hormonas osteoinductoras); preparación de piezas porosas para ingeniería de tejidos; Nanopartículas y matrices biocompatibles: aplicaciones biotecnológicas; materiales mesoporosos como sistemas de liberación de especies biológicamente activas, encapsulación de células en materiales porosos de sílice, materiales mesoporosos para terapia y transfección génica y materiales híbridos orgánico-inorgánico. María Vallet trabaja también en un nuevo campo, el de soportes tisulares inteligentes y reforzados para biomedicina regenerativa.

Una de las características indicadora de su investigación es que siempre ha estado a la vanguardia de la investigación en biomateriales.

Ha formado parte de diversos Comités Nacionales e Internacionales, entre ellos, el Comité Rector del Programa 'Science for Peace' de la OTAN

(1999-2005), el Comité Nacional de la CNEAI (2004-2008) y también fue Vicepresidenta de la Real Sociedad Española de Química (1999-2007).

Ha dirigido 20 tesis doctorales, 16 tesinas de licenciatura, 11 Proyectos fin de carrera a Ingenieros de Materiales y 9 Diplomas de Estudios Avanzados.

Su trabajo investigador ha sido reconocido con el Premio Nacional de Investigación “Leonardo Torres Quevedo”, la Medalla de Oro de la Real Sociedad de Química y otros premios y distinciones nacionales e internacionales como el Premio Franco-Español de la Sociedad Francesa de Química. Recientemente ha sido nombrada International Fellow de la Union International de Sociedades de Biomateriales e Ingeniería. Además, es miembro de número de la Real Academia de Ingeniería.

Su apabullante curriculum investigador, no ha sido regalado, todo lo contrario, es fruto de su propio esfuerzo y sacrificio, empleando muchas horas en ello. Pues bien y redundando en su capacidad de trabajo, no le ha sido suficiente, sino que con la misma voluntad se ha entregado a la docencia y a sus alumnos, introduciendo la química de los biomateriales en nuestra carrera de Farmacia, aplicando su trabajo científico a la enseñanza, ensamblando con gran maestría los dos aspectos fundamentales del profesor universitario.

Su integración en la carrera de Farmacia y en nuestro mundo farmacéutico es total, no exenta de enormes dificultades, que supo con tesón superarlas. María Vallet es doctora en Ciencias Químicas por la UCM y ya se sabe que “lo peor de ser químico es que te pasas el día rodeado de botellas; pero no puedes beber de ninguna”, mientras que en la farmacia se encuentra remedio a todos los males. Por eso los farmacéuticos somos gente acogedora y amable y también por ello, esta Real Academia Nacional de Farmacia admite al químico número 10 en toda su historia, culminando el proceso de integración de María Vallet en la ciencia farmacéutica.

La Dra. Vallet Regí, nos ha regalado con un discurso de recepción digno de su categoría, en el campo científico que le ha dado renombre.

En primer lugar, nos habla de los sistemas de liberación controlada de fármacos en matrices mesoporosas ordenadas, campo en el que nuestro grupo es pionero, demostrando por primera vez que esto era posible y publicando los

resultados en el Journal of Controlled Release. El modelo utilizado fue el de un SBA-15, utilizado hasta entonces como catalizador en la industria del petróleo y gentamicina, consiguiendo controlar la liberación de ésta con distintas funcionalizaciones en el material mesoporoso. Como nos ha indicado la Dra. Vallet, la línea actual en este campo, está determinada por la consecución de materiales “inteligentes” que conduzcan al fármaco a su diana, con la aplicación clínica mas ambiciosa, la curación del cáncer. Para ello, queda aún un largo camino por recorrer, pero está claro que todos los esfuerzos que se realicen en este sentido merecerán la pena.

El Dr. Langer es el precursor en la fabricación de chips inteligentes para la liberación de fármacos. Esto permite el transporte seguro y la administración de las dosis justas y controladas de medicamentos, incidiendo directamente en las células malignas y permitiendo una liberación prolongada en el tiempo, lo que aumenta notablemente su eficacia. Sus investigaciones han permitido tratar con éxito varios tipos de cáncer, como el de próstata y cerebro, como ha apuntado la Dra. Vallet en su discurso. Si bien otros científicos ya habían ideado una forma de dosificar los fármacos contra el cáncer en animales de laboratorio, que consistía en envolver las sustancias químicas en capas de polímeros semipermeables que dejaban escapar algunas de ellas a través de los poros, la técnica presentaba un gran problema y es que las moléculas de esos remedios anti tumorales eran enormes y no cabían por los poros. Por eso al Dr. Langer, se le ocurrió diseñar una rejilla de polímeros con rendijas del tamaño exacto para dejar pasar lenta y gradualmente moléculas de varios principios activos. Además, inventó materiales de polímeros con propiedades específicas para cada medicamento, por lo que pudo controlar la administración de las sustancias para que suceda en minutos o en años.

¿Y porqué es decisivo que el fármaco actúe en su diana específica? En el caso del cáncer y en palabras del propio Langer, “porque si el sistema inmunológico metaboliza el contenido del remedio antes de llegar al tumor, sería como si no se hubiese tomado. Y porque si las moléculas del medicamento circularan libremente por el organismo podrían atacar células

sanas de otros tejidos, provocando náuseas y caída del pelo, y debilitando el sistema inmune. Por eso es clave una administración “inteligente” del fármaco”.

Posteriormente, nos introduce en la nanotecnología, que aplicada a la salud nos da como resultado la nanomedicina y nos ha explicado lo difícil que ha sido empezar a trabajar a escala “nano”, hasta llegar a convertir a las biomoléculas en nano objetos. Actualmente, la nanomedicina es un campo de gran desarrollo. Sus usos mas recientes son para mejorar la quimioterapia con microesferas que encapsulan a un catalizador de Paladio, el cuál activaría el fármaco solo dentro de la célula cancerígena, sin afectar al resto de las células, evitando así todos los efectos secundarios inherentes a este tratamiento; para purificar la sangre con nanoimanes, lo que sirve para eliminar de forma selectiva metales pesados, proteínas, patógenos y otras moléculas, con grandes ventajas en la Diálisis; fabricación de anticuerpos artificiales e incluso se ha diseñado una nariz electrónica para detectar el cáncer a través del aliento. Este avance está siendo desarrollado por investigadores israelíes que diseñaron una especie de nariz electrónica que fue capaz de detectar cáncer en un grupo de 200 personas, entre las que se contaban personas sanas y otras con alguno de los 4 tipos de cáncer mas comunes en países desarrollados (mama, pulmón, páncreas, próstata).

Por último, nos habla de los biomateriales, uno de los campos de investigación mas activos en la actualidad y donde nos encontramos en la tercera generación. Nuestro grupo de investigación, ha estado en las tres fases: sustitución, reparación y regeneración.

Hay un dicho popular que reza: “Para ser académico, mejor ser cardenal que mujer”. Nosotros en el pasado no tuvimos cardenal, pero si arzobispo y hoy en día no tenemos ni lo uno ni lo otro, pero la RANF tiene el porcentaje mas alto de mujeres de entre las Reales Academias del Instituto de España (IE), la primera y única presidente de una Real Academia del IE, la primera mujer en entrar en una Real Academia de Ciencias, María Cascales y hoy destaco y doy fe como Secretario de esta Academia, que la Excm. Sra. D^a María Vallet Regí es la primera mujer en ocupar una medalla del turno de Ciencias afines en toda nuestra historia. De todo ello estamos muy orgullosos.

¿Hemos acertado en su elección? Evidentemente es una pregunta retórica, pero si tuviéramos que responder a través de nuestro PC, nos encontraríamos en su pantalla con las habituales opciones: “sí”, “no”, “cancelar” o “sí a todo”. Pues bien, si elegimos la última, es decir, “sí a todo”, pasaríamos a otra ventana, quizás con miedo porque como es habitual en la informática no habría posibilidad de volver atrás, pero cuando viéramos donde estamos, sonreiríamos complacidos, porque quizás por primera vez hemos elegido la repuesta correcta y no tendríamos que “resetear” nuestro ordenador. Vaya felicidad.

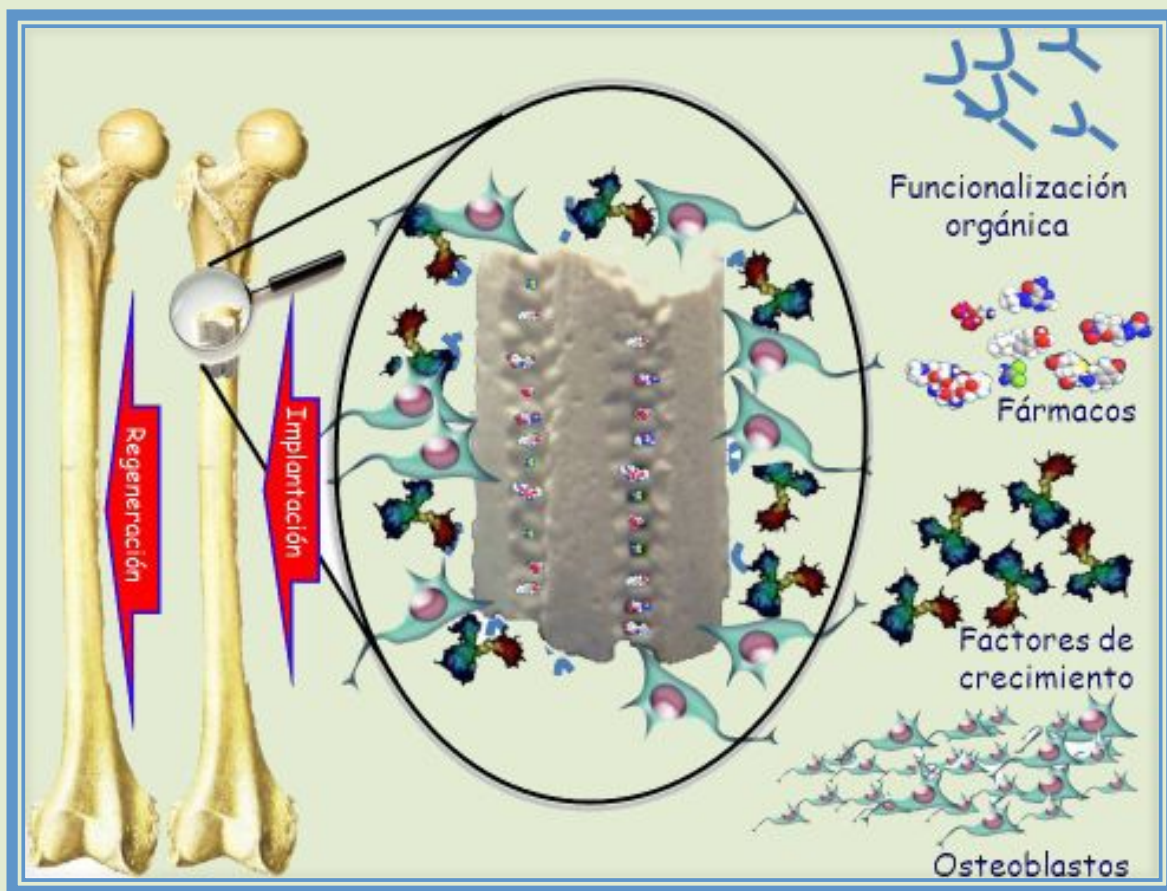
“El futuro tiene muchos nombres. Para los débiles es lo inalcanzable. Para los temerosos, lo desconocido. Para los valientes es la oportunidad” (Victor Hugo).

Excma. Sra. D^a María Vallet Regí, felicidades, enhorabuena y bienvenida a nuestra Corporación.

He dicho.



REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA



*Discurso de recepción de la
EXCMA. SRA. DÑA. MARIA VALLET REGÍ
27-OCTUBRE-2011*